

総合製品情報概要

ヒト型抗ヒトIL-1 β モノクローナル抗体 薬価基準収載

イラリス[®]皮下注射液 150mg

ILARIS[®] カナキヌマブ(遺伝子組換え)注射液

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、2.1、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 1.2 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者[感染症が悪化するおそれがある。][1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。][8.3、9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

Contents

I	開発の経緯	1
II	製品特性	3
III	製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
IV	臨床成績	14
	CAPS	14
	1. 国内臨床試験(第Ⅲ相/D2308試験)	14
	2. 海外臨床試験	20
	①クリオピリン関連周期性症候群(第Ⅱ相/A2102試験)	20
	②クリオピリン関連周期性症候群(第Ⅲ相/D2306試験)	24
	③マックル・ウェルズ症候群(第Ⅲ相/D2304試験)	31
	TRAPS/HIDS/crFMF	35
	国際共同検証試験(第Ⅲ相/N2301試験)	35
	SJIA	53
	1. 国内臨床試験(第Ⅲ相/G1301試験)	53
	2. 海外臨床試験	59
	①全身型若年性特発性関節炎(第Ⅲ相/G2305試験)	59
	②全身型若年性特発性関節炎(第Ⅲ相/G2301試験)	63
	副作用	69
V	薬物動態	80
	1. 血清中濃度推移	80
	2. 母集団薬物動態—薬力学モデルの検討	84
	3. 分布	84
	4. 代謝	84
	5. 排泄	84
VI	薬効薬理	85
	1. イラリスの作用機序	85
	2. 非臨床試験	86
VII	安全性薬理試験及び毒性試験	90
	1. 安全性薬理試験	90
	2. 毒性試験	90

VIII	有効成分に関する理化学的知見	92
IX	製剤学的事項	92
X	取扱い上の注意	93
XI	包装	93
XII	関連情報	94
XIII	主要文献	95
XIV	製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	96
	参考：投与方法	97
	参考：イラリス®皮下注射液150mg投与液量一覧表	98

I 開発の経緯

近年、獲得免疫系の異常である自己免疫疾患に対して、自然免疫の異常により感染症等によらず全身性の炎症が惹起される自己炎症性疾患が知られてきています。自己炎症性疾患のうち、クリオピリン関連周期性症候群(Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome : CAPS)、家族性地中海熱(Familial Mediterranean Fever : FMF)、TNF受容体関連周期性症候群(TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome : TRAPS)、高IgD症候群(Hyper IgD Syndrome : HIDS)(メバロン酸キナーゼ欠損症(Mevalonate Kinase Deficiency : MKD))は、疾患の原因遺伝子が同定されている遺伝性周期性発熱症候群に含まれます。共通する臨床症状として、日常生活に支障を来すほどの高熱を伴い、炎症性サイトカインの標的となる臓器及び器官に特有の徴候及び症状(漿膜炎、皮疹、関節痛・関節炎、無菌性髄膜炎・頭痛等)を呈します。これらの発作は、必ずしも規則的ではなく繰り返し生じ、患者さんの身体面、精神面、生活の質(QOL)に著しい影響を及ぼします。

自己炎症性疾患の責任遺伝子は疾患によって様々であり、またその病態については未解明な点が残されていますが、共通メカニズムとして最終的にインターロイキン(Interleukin : IL)-1 β が過剰産生されることで慢性的な炎症反応や進行性の組織障害が引き起こされていると考えられています。

全身型若年性特発性関節炎(Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis : SJIA)は、若年性特発性関節炎(JIA)の一病型であり、発熱、紅斑、全身性リンパ性腫脹、肝脾腫又は漿膜炎といった全身症状を伴う関節炎を生じます。SJIAは、関節炎に伴う成長障害や、発熱、発疹等の全身性の炎症症状により、学校等の患者の社会生活に影響を及ぼすことが知られています。

SJIAの原因は不明ですが、炎症性サイトカインの過剰産生が病態成立に関与しており、IL-1 β は発熱、発疹等の全身症状に強く関与していると考えられています。

これらの5疾患は厚生労働省が定める指定難病に該当します。

イラリス®〔一般名：カナキマブ(遺伝子組換え)〕は、マウスハイブリドーマ細胞であるSp2/0-Ag14で発現させたノバルティス社が創製したヒトIL-1 β に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリンG (immunoglobulin G : IgG)1モノクローナル抗体です。IL-1 β に結合しIL-1 β のIL-1 β 受容体への結合を阻害することで、その生物活性を中和し効果を発揮します。本剤はCAPSにおいて米国、EU及びスイスで希少疾病用医薬品に指定されたほか、米国及びスイスでは優先審査品目に指定されました。2009年7月に米国でCAPS(FCAS、MWS)を適応症として承認を取得し、本邦では2010年8月にCAPSに対する希少疾病用医薬品に指定され、2011年9月に承認を取得しました。また、FMF、TRAPS、及びHIDS(MKD)においては、2016年9月に米国で承認を取得し、本邦では2014年5月にFMF、TRAPS、HIDS(MKD)に対する希少疾病用医薬品の指定を受け2016年12月に承認されました。2018年3月現在、米国、EU等世界約70カ国で承認されています。

イラリス®皮下注射液150mgは、医療機関における溶解が不要であり、投与前の準備がより簡便な製剤として2016年12月に米国で、2017年3月にEUにおいて承認を取得し、本邦では2018年2月に承認を取得しました。

SJIAに対しては、米国及び欧州では2013年に承認を取得しました。本邦では、2017年3月に希少疾病用医薬品の指定を受け、2018年7月に承認を取得しました。

本剤が承認を取得している効能又は効果は以下の通りです。

4. 効能又は効果

- 以下のクリオピリン関連周期性症候群
 - ・ 家族性寒冷自己炎症症候群
 - ・ マックル・ウェルズ症候群
 - ・ 新生児期発症多臓器系炎症性疾患
- 高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)
- TNF受容体関連周期性症候群

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 家族性地中海熱
- 全身型若年性特発性関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈家族性地中海熱〉

5.1 コルヒチンによる適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

II 製品特性

- 1** クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)^{注)}及び、家族性地中海熱(FMF)^{注)}、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)^{注)}、高IgD症候群(HIDS)(メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD))^{注)}、全身型若年性特発性関節炎(SJIA)^{注)}に効能又は効果を有する日本初のヒトIL-1 β に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体です。
- 2** ヒトIL-1 β に結合し、IL-1 β が受容体に結合することを阻害することにより、その活性を中和し、抗炎症作用を示します。(85～89頁)
- 3** 本邦のCAPS患者に対し、初回投与後24週及び48週までにそれぞれ94.7%及び100%の寛解が得られ、炎症症状の改善と再燃抑制効果がみられました。(D2308試験)(14～19頁)
- 4** コルヒチン抵抗性家族性地中海熱(crFMF)、TRAPS、HIDSに対し、投与14日後の寛解及び16週にわたる再燃抑制効果が示されました。(N2301試験)(35～52頁)
- 5** 本邦のSJIAを対象とした臨床試験では、初回投与後8週までに100%の患者がAdapted ACR Pediatric 30*を達成し、28週時点で73.7%の患者が経口ステロイド薬を減量しました。(G1301試験)(53～58頁)
- 6** 海外のSJIAを対象とした臨床試験では、投与15日時点までに83.7%の患者がAdapted ACR Pediatric 30を達成しました。(G2305試験)
ランダム化比較試験では、再燃のリスクを64%減少させることが示されました。(G2301試験)(59～68頁)

*米国リウマチ学会(American College of Rheumatology)による評価基準。詳細は54頁参照。

7

安全性

重大な副作用

重大な副作用として、敗血症や日和見感染症(アスペルギルス症、非定型抗酸菌症、帯状疱疹等)等の重篤な感染症、好中球減少が報告されています。

主な副作用

主な副作用は、鼻咽頭炎及び注射部位反応でした。

添付文書の副作用の項及び臨床成績の安全性の項をご参照下さい。

注：本剤が承認を取得している「効能又は効果」は以下の通りです。

4. 効能又は効果

- 以下のクリオピリン関連周期性症候群
 - ・ 家族性寒冷自己炎症症候群
 - ・ マックル・ウェルズ症候群
 - ・ 新生児期発症多臓器系炎症性疾患
 - 高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)
 - TNF受容体関連周期性症候群
- 既存治療で効果不十分な下記疾患
- 家族性地中海熱
 - 全身型若年性特発性関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈家族性地中海熱〉

5.1 コルヒチンによる適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

Ⅲ 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2021年11月改訂(第2版)

1. 警告

1. 警告

1.1 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、2.1、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

1.2 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者[感染症が悪化するおそれがある。][1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。][8.3、9.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イラリス皮下注射液150mg		
有効成分・含量 (1mL中) ^{注1)}	カナキマブ(遺伝子組換え)150.0mg		
添加物 (1mL中) ^{注1)}	D-マンニトール	49.2mg	
	L-ヒスチジン	2.1mg	
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.3mg	
	ポリソルベート80	0.4mg	

本剤の有効成分であるカナキマブ(遺伝子組換え)は、マウスハイブリドーマ細胞Sp2/0-Ag14から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。本剤は、製造工程において、ヒト血清アルブミン、ヒト血清トランスフェリン及びブタトリプシン(豚臓由来)を使用している。

注1)注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから1mLを注射するに足る量を確保するため過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	イラリス皮下注射液150mg
性状	無色～微黄褐色の澄明又は混濁した液
pH	6.2～6.8
浸透圧	350～450mOsm/kg

4. 効能又は効果

- 以下のクリオピリン関連周期性症候群
 - ・家族性寒冷自己炎症症候群
 - ・マックル・ウェルズ症候群
 - ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患
 - 高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)
 - TNF受容体関連周期性症候群
- 既存治療で効果不十分な下記疾患
- 家族性地中海熱
 - 全身型若年性特発性関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈家族性地中海熱〉

5.1 コルヒチンによる適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

6. 用法及び用量

〈クリオピリン関連周期性症候群〉

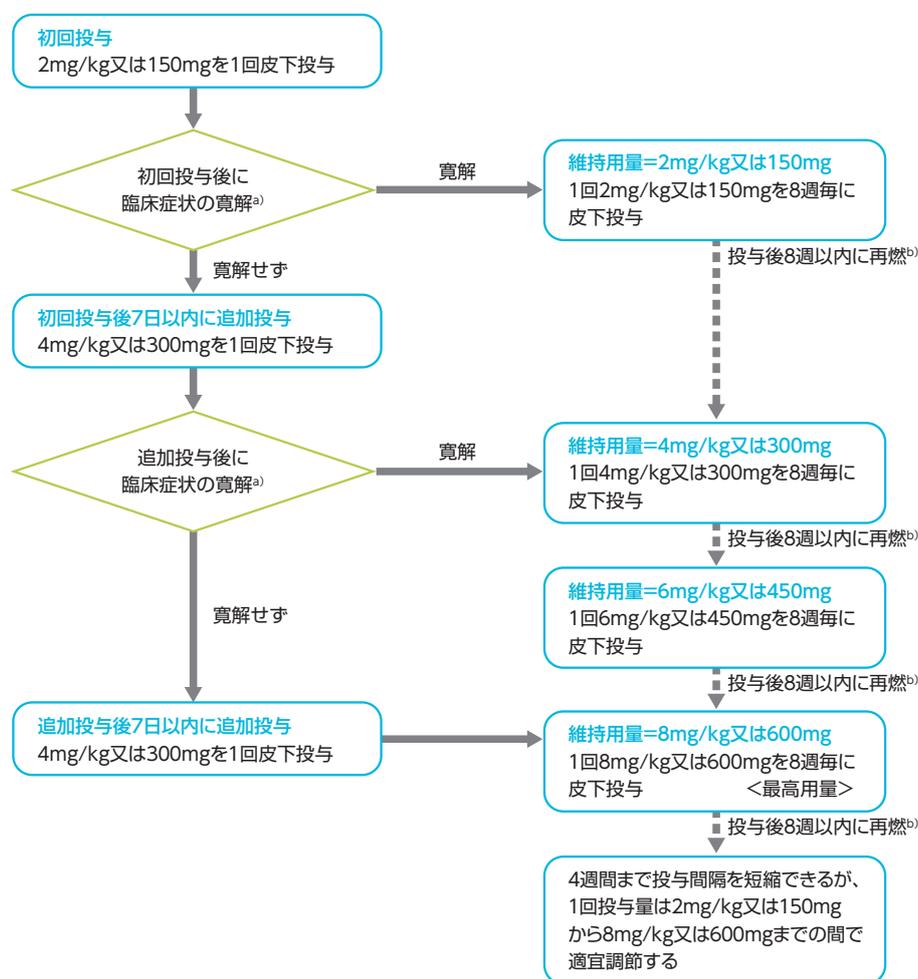
通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では8mg/kg、体重40kgを超える患者では600mgとする。

最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。

なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法 〈クリオピリン関連周期性症候群〉



a) : 国内臨床試験における寛解の基準
(以下の1~3をすべて満たす場合)

<臨床的寛解>

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価²⁾が軽微以下
 2. 皮膚疾患の評価²⁾が軽微以下
- <血清学的寛解>
3. CRPが10mg/L (=1mg/dL) 未満
又はSAAが10mg/L (=10µg/mL) 未満

b) : 国内臨床試験における再燃の基準
(以下の1~2をすべて満たす場合)

<臨床的再燃>

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価²⁾が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価²⁾が軽微かつ皮膚疾患の評価²⁾が軽度以上
- <血清学的再燃>
2. CRPが30mg/L (=3mg/dL) 超又はSAAが30mg/L (=30µg/mL) 超

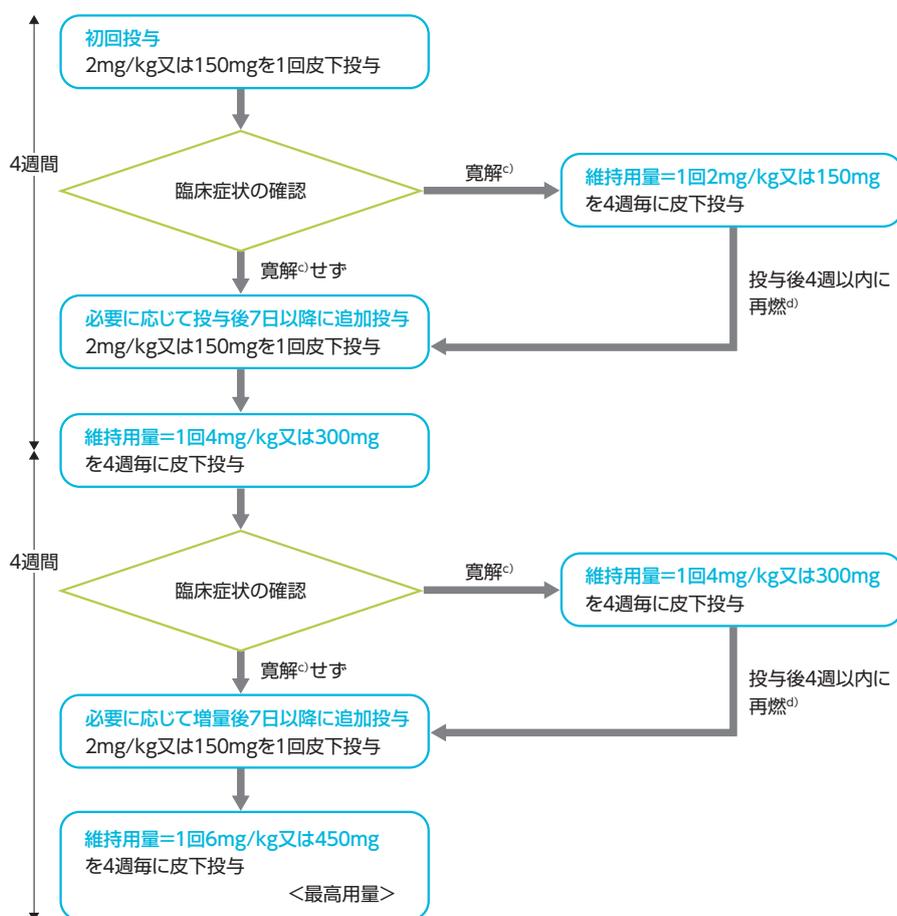
注) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

〈高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では6mg/kg、体重40kgを超える患者では450mgとする。

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法 〈高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)〉



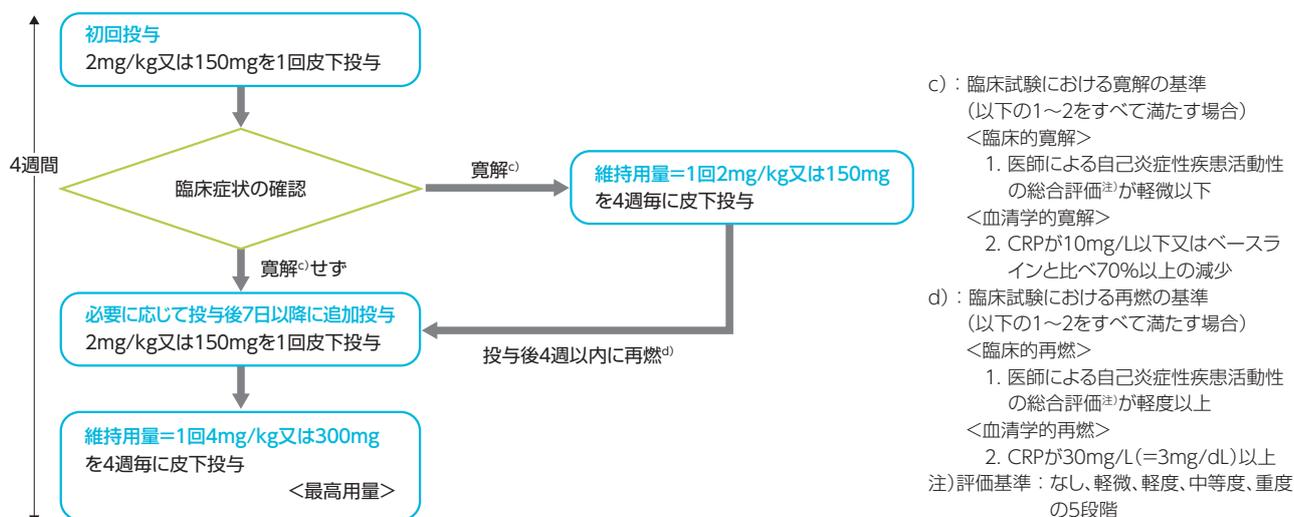
- c) : 臨床試験における寛解の基準
(以下の1~2をすべて満たす場合)
 <臨床的寛解>
 1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注)}が軽微以下
 <血清学的寛解>
 2. CRPが10mg/L以下又はベースラインと比べ70%以上の減少
- d) : 臨床試験における再燃の基準
(以下の1~2をすべて満たす場合)
 <臨床的再燃>
 1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注)}が軽度以上
 <血清学的再燃>
 2. CRPが30mg/L (=3mg/dL)以上
- 注) 評価基準 : なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

〈TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では4mg/kg、体重40kgを超える患者では300mgとする。

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法 〈TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱〉



〈全身型若年性特発性関節炎〉

通常、カナキマブ(遺伝子組換え)として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なり、投与量は患者毎に設定する必要がある。

7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱〉

7.3 投与は1回2mg/kg又は150mgの低用量から開始し、十分な効果がみられない、もしくは再燃がみられた場合に限り、下図(本資料では7~9頁)を参考に投与量の増量を行うこと。[17.1.1、17.1.5参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 臨床試験において、上気道感染等の感染症が高頻度に報告されており、重篤な感染症も報告されているため、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 8.2 本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線(レントゲン)検査に加えインターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[2.2、9.1.2参照]
- 8.4 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与1ヵ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定すること。[11.1.2参照]
- 8.5 臨床試験において、アナフィラキシー又はアナフィラキシーショックは報告されていないが、本剤の投与に対する過敏症反応が報告されているため、重篤な過敏症反応のリスクを除外することはできない。本剤を投与する際には過敏症反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.6 本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されている。本剤を含む抗IL-1製剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1参照]
- 8.7 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- 8.8 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.5参照]
- 8.9 他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 8.10 本剤は、マスターセルバンク作製時において、培地成分の一部としてヒト血清アルブミン及びヒト血清トランスフェリンを使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分のうち、ヒト血清アルブミンの原血漿に対してC型肝炎ウイルス(HCV)に対する核酸増幅検査を実施している。原血漿を対象としたその他の核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びカナキマブ(遺伝子組換え)の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品へのB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)混入の可能性は極めて低い。また、ヒト血清アルブミンの製造にオランダで採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

結核の診療経験がある医師に相談すること。結核を活動化させるおそれがある。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- ・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

[2.2、8.3参照]

9.1.3 再発性感染症の既往歴のある患者

感染症が再発するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1参照]

9.1.4 易感染性の状態にある患者

感染症を誘発するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1参照]

9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.8参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(マーモセット)で胎児への移行が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(マウス)でマウス抗マウスIL-1 β 抗体を母動物に授乳期まで投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告がある。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下しているので注意すること。

10. 相互作用

本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。

代謝酵素チトクロームP450(CYP450)の発現は、IL-1 β 等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり、本剤のIL-1 β 阻害作用により、CYP450の発現が増加する可能性がある。CYP450により代謝され、治療域が狭い薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗TNF製剤	重篤な感染症発現のリスクが増大するおそれがある。また、他の抗IL-1製剤と抗TNF製剤との併用により、重篤な感染症の発現頻度増加が認められているため、本剤との併用は行わないことが望ましい。	共に免疫抑制作用を有するため。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症(10.2%)

敗血症や日和見感染症(アスペルギルス症、非定型抗酸菌症、带状疱疹等)等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4参照]

11.1.2 好中球減少(頻度不明)

[8.4参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	鼻咽頭炎	胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、咽頭炎	尿路感染、気管支炎、ウイルス感染、扁桃炎、鼻炎、耳感染、外陰部腭カンジダ症、下気道感染、肺感染
神経系	—	頭痛	回転性めまい
過敏症	—	—	過敏症反応
皮膚	注射部位反応	—	—
消化器	—	口内炎	下痢、腹痛
肝臓	—	AST・ALT上昇	—
血液	—	白血球数減少	血小板数減少
その他	—	—	体重増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与前の準備

- (1) 巻末の投与液量一覧表を参考に、必要数のバイアル、投与用注射筒(必要液量を正確に採取できる注射筒)及び注射針(21ゲージ及び27ゲージ)を用意すること。
- (2) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。また、バイアルを振ったり、上下を逆にしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.2.2 バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。

14.2.3 投与量に応じて必要な液量を、21ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて注意深く採取する。このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いること。

14.2.4 採取後、27ゲージの注射針を用いて皮下投与する。

14.2.5 癬痕組織への投与を避けること。

14.2.6 1回につき1.0mLを超えて投与する場合には、1箇所あたり1.0mLを超えないように部位を分けて投与すること。

14.2.7 1バイアルは1回のみを使用とし、使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、白血球数及び血小板数の平均値が減少したが、これらの変動は炎症反応の低下による可能性がある。

15.1.2 クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした海外臨床試験において、トランスアミナーゼ上昇を伴わない、無症候性で軽度の血清ビリルビン上昇が報告されている。

IV 臨床成績

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等は、5～13頁をご参照ください。

本剤は、これらの試験を基に評価され承認されました。そのため、一部国内の承認内容と異なる成績が含まれています(A2102試験、D2306試験)。

D2308試験、A2102試験、D2306試験及びD2304試験においては凍結乾燥製剤が使用されました。本剤は凍結乾燥製剤との生物学的同等性が確認され、承認されました。

CAPS(クリオピリン関連周期性症候群)

1. 国内臨床試験(第Ⅲ相/D2308試験)¹⁻³⁾

- 1) 社内資料：日本人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験(D2308)(承認時評価資料)
2) Imagawa, T. et al.: Clin. Exp. Rheumatol. 31(2), 302, 2013(本論文の著者のうち3名はノバルティスの社員である。本試験にノバルティスは資金の提供を行った。)
3) Yokota, S. et al.: Clin. Exp. Rheumatol. 35, Suppl. 108(6), 19, 2017(本論文の著者のうち2名はノバルティスの社員である。本試験にノバルティスは資金の提供を行った。)

(1) 試験デザイン

目的 クリオピリン関連周期性症候群患者を対象に、イラリスの24週投与及びそれに続く継続投与の有効性及び安全性を検討する。

評価項目 (1) 有効性

1) 主要評価項目：24週時点で再燃していなかった患者の割合

2) 副次評価項目：

- 15日又は29日時点で完全寛解した患者の割合
- 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価の推移
- 炎症マーカーの推移

(2) 安全性

(3) 免疫原性(抗カナキマブ抗体)

試験方法 非盲検、非対照、多施設共同試験

対象 FCAS、MWS、NOMID患者19例(2～14歳の患者11例を含む)

● 2歳以上

● 治験組入時にFCAS、MWS又はNOMIDの臨床診断がなされており、薬物治療を要する患者。但し、遺伝子検査の実施は必須とし、陰性の場合には責任医師と依頼者の同意を必要とした。

投与方法 体重40kg以下の患者にはイラリスを1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与し、寛解が得られない場合又は投与後8週以内に再燃がみられた場合は1回2mg/kg又は150mgずつ増量した。ただし、1回最高用量は8mg/kg又は600mgとした。なお、必要に応じ、投与間隔の短縮及び減量も可能とした。観察期間は最終投与後8週までとした。

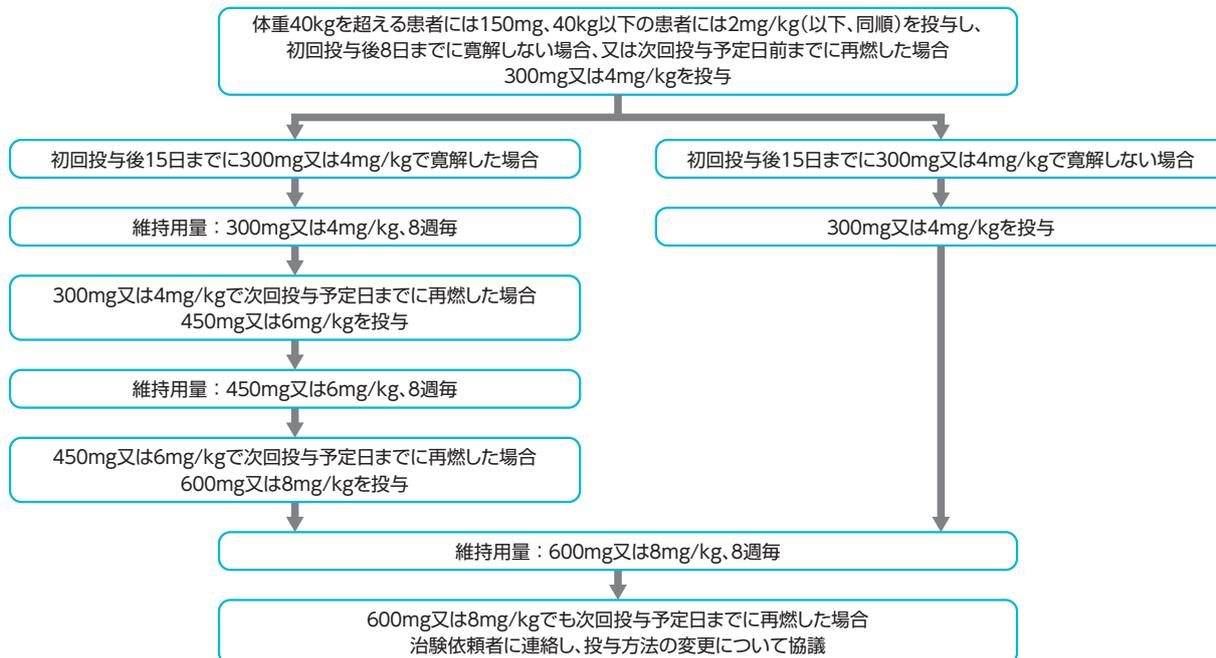
解析計画 1) 主要評価項目：24週までに完全寛解した患者に対する、24週時点で再燃していなかった患者の割合を示した。

2) 副次評価項目：

- 増量なしの患者は15日時点、増量ありの患者は29日時点で完全寛解した患者数及び割合を示した。
- 医師による自己炎症性疾患の総合評価の程度(なし、軽微、軽度、中等度、重度)に対する患者数及び割合を示した。また、臨床評価の各項目(皮膚疾患の評価など)を示した。
- 炎症マーカーの推移はCRP及びSAAIについて、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。

判定基準 15頁の<寛解及び再燃の定義>を参照

<イラリスの漸増方法>



<寛解及び再燃の定義>

■寛解(①~③)をすべて満たす場合)

- ◆臨床的寛解 ①医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽微以下
②皮膚疾患の評価^{*2}が軽微以下
- ◆血清学的寛解 ③CRPが10mg/L(=1mg/dL)未満又はSAAが10mg/L(=10μg/mL)未満

■再燃(①~②)をすべて満たす場合)

- ◆臨床的再燃 ①医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{*2}が軽度以上
- ◆血清学的再燃 ②CRPが30mg/L(=3mg/dL)超又はSAAが30mg/L(=30μg/mL)超

※1 評価項目：皮膚疾患の評価(蕁麻疹様皮疹)、関節痛、筋痛、頭痛及び片頭痛、結膜炎、疲労及び倦怠感、自己炎症性症候群に関連する症状の評価、自己炎症性症候群に関連しない症状の評価

※2 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

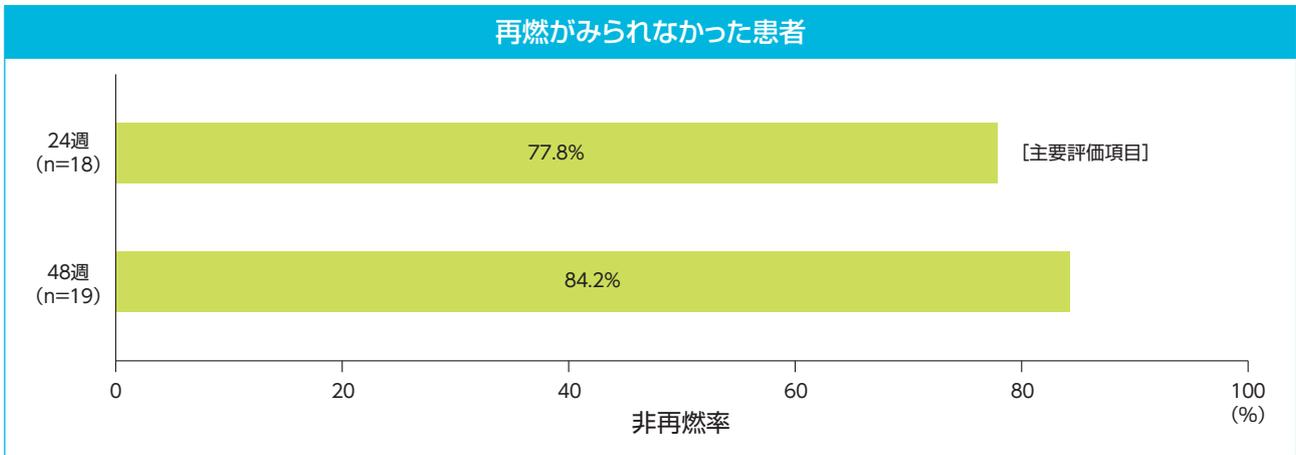
(2)患者背景

年齢(歳)	平均値(S.D.)	14.8(11.4)
	16歳未満	11 (57.9)
	16歳以上	8 (42.1)
性別	男	12 (63.2)
	女	7 (36.8)
フェノタイプ	FCAS	0
	MWS	7 (36.8)
	NOMID	12 (63.2)
NALP3遺伝子変異	陽性	17 (89.5)
	陰性	2 (10.5)
Anakinra(国内未承認)の治療歴	あり	10 (52.6)
	なし	9 (47.4)

n=19, n(%)又は平均値(S.D.)

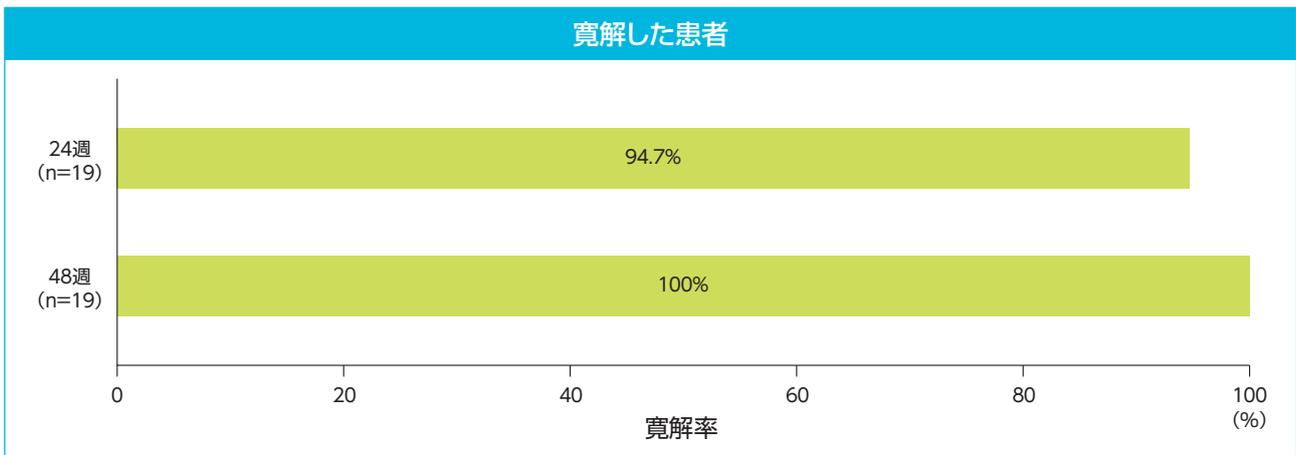
(3) 主要評価項目：24週(169日)時点で再燃していなかった患者の割合

寛解した患者のうち、投与後24週及び投与後48週の時点で再燃がみられなかった患者は、18例中14例(77.8%)及び19例中16例(84.2%)であった。



48週時点で安全性及び有効性の各データについて追加解析を実施し、審査期間中に追加申請資料を提出し評価された。

イラリスの投与により、投与24週以内及び48週以内に寛解した患者はそれぞれ、19例中18例(94.7%)及び19例全例(100%)であった。



48週時点で安全性及び有効性の各データについて追加解析を実施し、審査期間中に追加申請資料を提出し評価された。

(4) 副次評価項目：15日又は29日時点で完全寛解した患者の割合

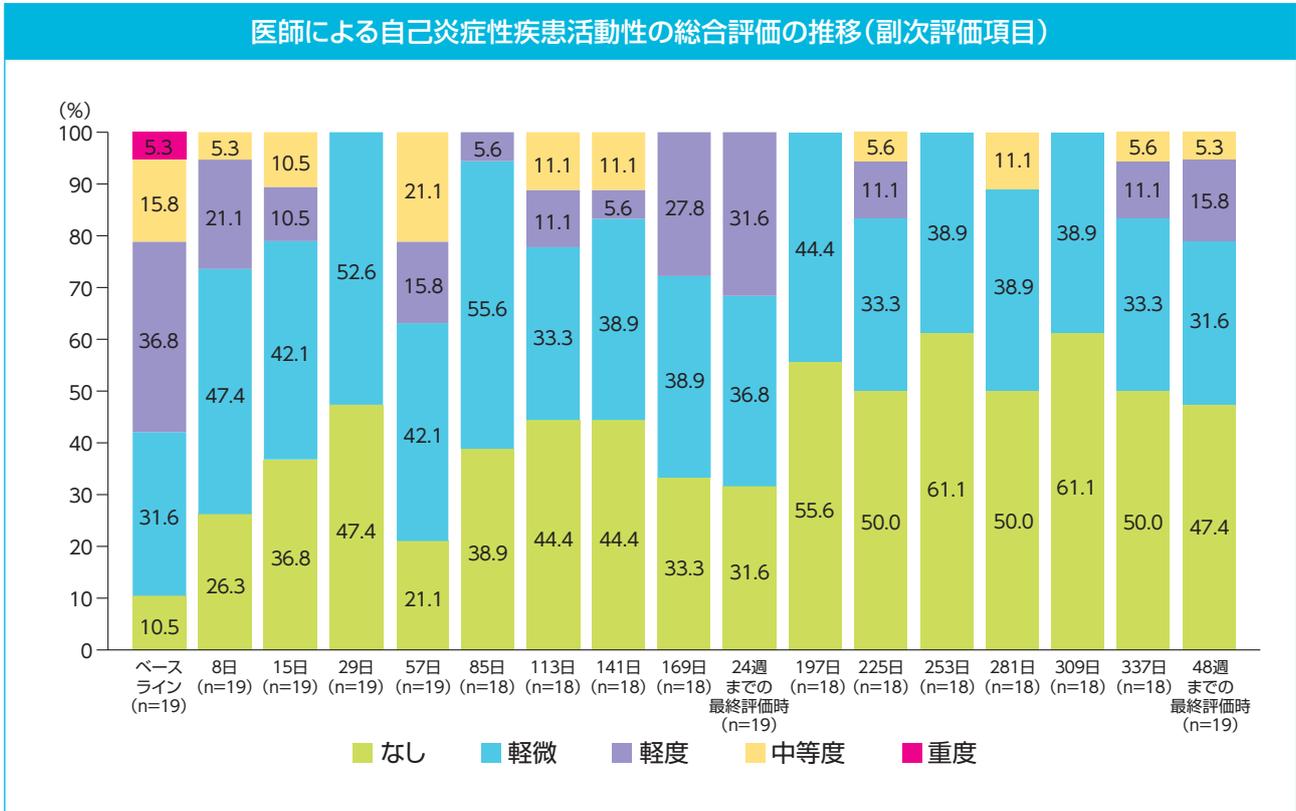
イラリス投与開始から15日までに増量しなかった患者9例のうち、15日時点で寛解した患者は6例であった。投与開始から29日までに増量した患者10例のうち、29日時点で寛解した患者は7例であった。

	15日までに増量しなかった患者(n=9)		29日までに増量した患者(n=10)	
	n		n	
	あり	なし	あり	なし
寛解*	6	3	7	3
臨床的寛解	9	0	10	0
血清学的寛解	6	3	7	3

※：15日までに増量しなかった患者は15日時点での寛解、29日までに増量した患者は、29日時点での寛解を示した。

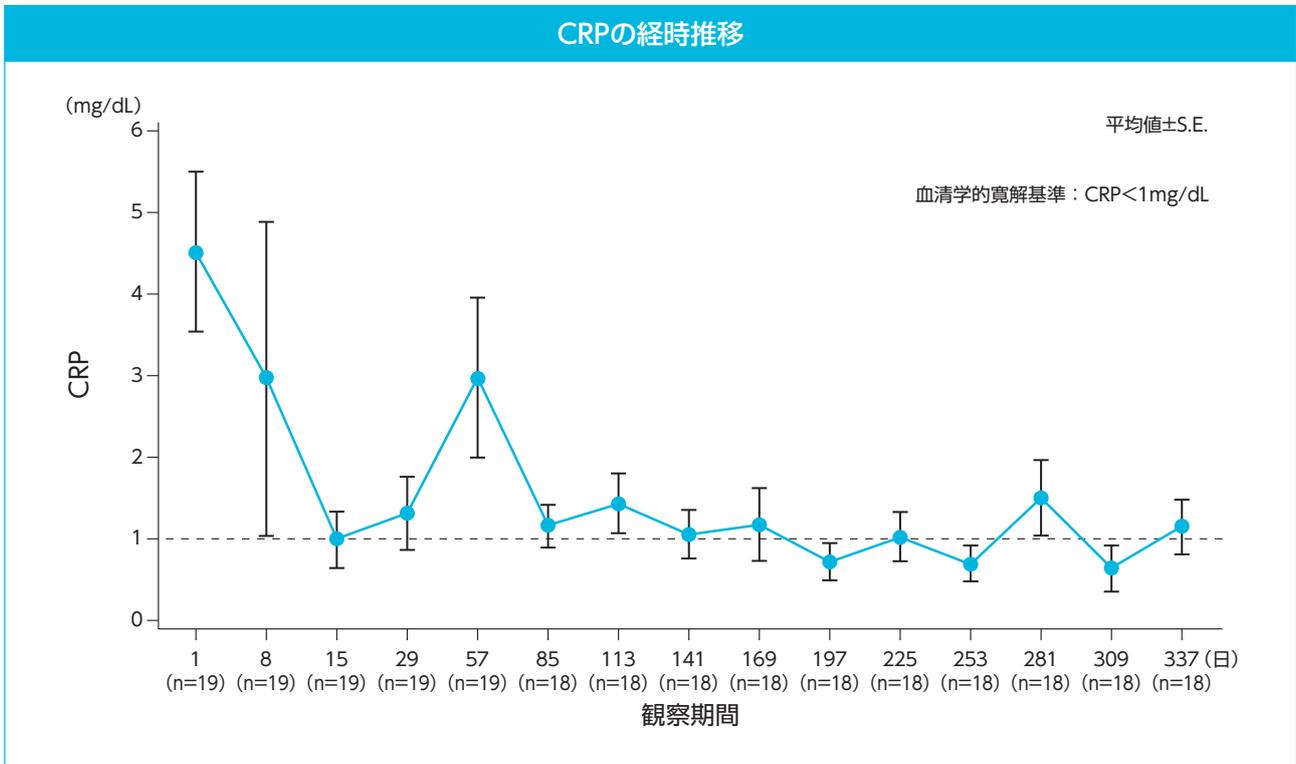
(5) 副次評価項目：医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価の推移

医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価は、イラリスの初回投与後8日においては、なし：26.3%、軽微：47.4%であった。48週までの最終評価時においては、なし：47.4%、軽微：31.6%であった。

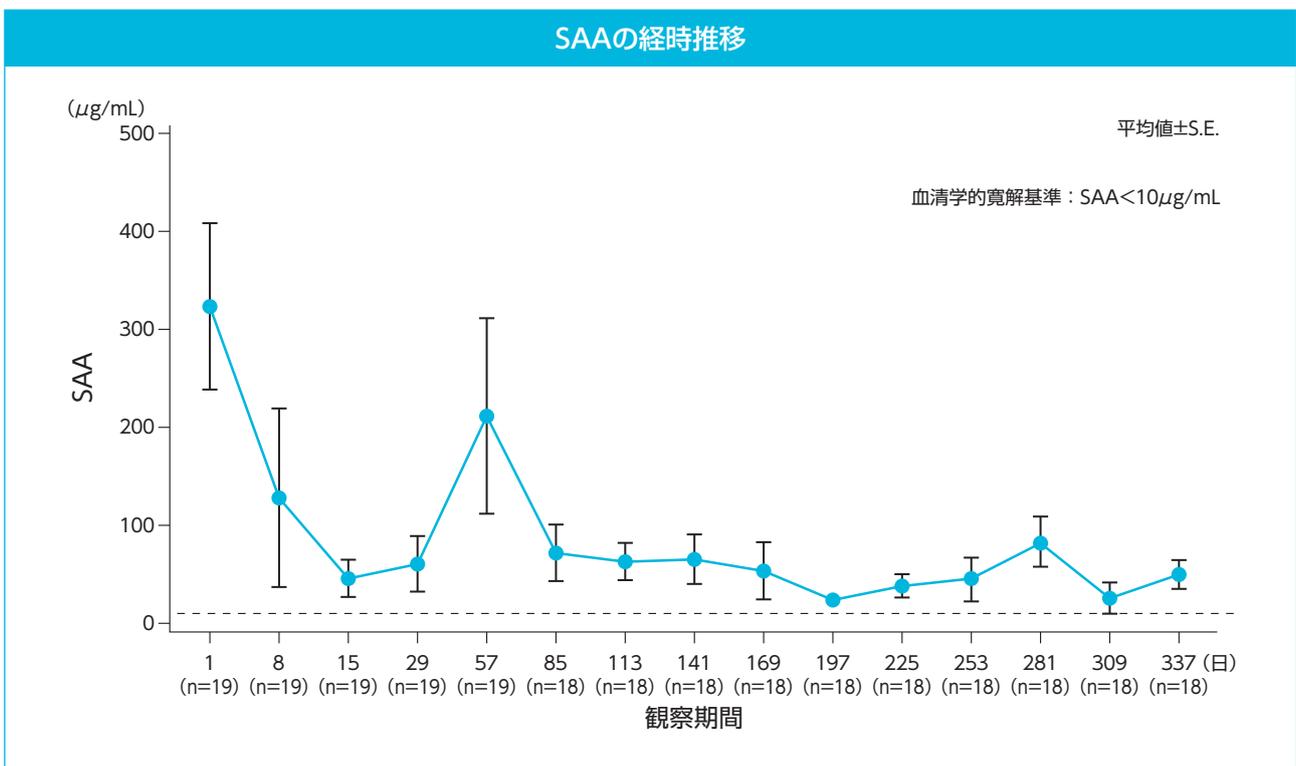


(6) 副次評価項目：炎症マーカー(CRP、SAA)の経時推移

CRP及びSAAはいずれもイラリスの初回投与後8日より減少した。投与後15日でのCRP及びSAAの平均値(範囲)は、それぞれ1.00(0.0~6.2)mg/dL及び46.26(0.0~301.0)μg/mLであった。



CRP：C-Reactive Protein(C反応性タンパク)



SAA：Serum Amyloid A(血清アミロイドA)

(7)安全性

投与48週までに、副作用は19例中12例(63.2%)に認められた。主な副作用は鼻咽頭炎3例(15.8%)、蕁麻疹、口内炎各2例(10.5%)等であった。

本試験において死亡例は報告されなかった。重篤な副作用は2例(パルボウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染、ムンプス性髄膜炎及び肺炎が各1件)認められた。投与中止に至った有害事象はみられなかった。

(8)免疫原性

19例中3例の患者で抗カナキマブ抗体が陽性と判定された。3例とも1回の測定時のみの検出であり、その後の測定時には陰性と判定された。

2. 海外臨床試験

① クリオピリン関連周期性症候群(第Ⅱ相/A2102試験)(ステージ2)〈海外データ〉⁴⁻⁶⁾

- 4) 社内資料：外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第I/IIa相試験(A2102)(承認時評価資料)
5) Kuemmerle-Deschner J.B. et al.: Arthritis Res. Ther. 13(1), R34, 2011
(本論文の著者のうち7名はノバルティスの社員であり、ノバルティスの株式を保有している。著者にノバルティスより顧問料や講演謝礼などを受領している者が含まれる。本試験にノバルティスは資金の提供を行った。)
6) Lachmann, H.J. et al.: J. Exp. Med. 206(5), 1029, 2009(本論文の著者のうち7名はノバルティスの社員である。本試験にノバルティスは資金の提供を行った。)

(1) 試験デザイン

- 目的** NALP3遺伝子変異を有する患者を対象にイラリスを静脈内及び皮下投与したときの有効性を臨床症状の改善を指標に検討する。
- 評価項目** (1)有効性
1) 主要評価項目：各投与から再燃までの期間
2) 副次評価項目：
● 炎症マーカー(CRP、SAA)の経時推移
● 医師による自己炎症性疾患活動性の臨床評価
- 試験方法** 非盲検、非対照、多施設共同試験
- 対象** NALP3遺伝子変異を有するCAPS患者34例(4～17歳の患者7例を含む)
ステージ1には4例の成人が組み込まれ、全員がステージ1を完了し、ステージ2に移行した。
ステージ2には新規に30例の患者が組み込まれた。
● 年齢4～75歳
● 体重12kg以上100kg未満
● 遺伝子診断でNALP3の変異が確認され、FCAS、MWS、NOMIDに特徴的な臨床像を有するCAPS患者
- 投与方法** ● ステージ1：治療期開始日にイラリス10mg/kgを単回静脈投与した(第1投与期投与)。初回再燃時にはイラリス1～5mg/kg、2回目再燃時には150mgを皮下投与することとした(第3投与期投与)
● ステージ2：初回投与時及び再燃時に16歳を超える患者にはイラリスを1回150mg、4～16歳の患者(5例)には1回2mg/kgを皮下投与した。イラリスの投与は、試験中止まで又は第Ⅲ相/D2306試験(24頁参照)、第Ⅲ相/D2304試験(31頁参照)に移行するまで継続した。
- 解析計画** 1) 主要評価項目：本解析には、全患者の全投与期データを使用した。
2) 副次評価項目：
● 炎症マーカーであるCRP又はSAAが10mg/L未満が完全寛解
● 医師による自己炎症性疾患活動性の臨床評価は9項目の程度を5段階で評価
- 判定基準** 21頁の〈寛解及び再燃の定義〉を参照

6. 用法及び用量(抜粋)

〈クリオピリン関連周期性症候群〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では8mg/kg、体重40kgを超える患者では600mgとする。最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

<寛解及び再燃の定義>

■寛解(以下の項目すべてを満たす場合)

- ・ 医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽微以下
- ・ 皮膚疾患の評価^{*2}が軽微以下
- ・ CRPが10mg/L(=1mg/dL)未満又はSAAが10mg/L(=10μg/mL)未満

■再燃(同日の評価で、以下の項目すべてを満たす場合)

- ・ CRPが30mg/L(=3mg/dL)超又はSAAが30mg/L(=30μg/mL)超、又はベースラインのCRP又はSAAが30mg/L未満の患者では、30mg/L未満であっても、再治療が必要な臨床像を有する場合
- ・ 医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{*2}が軽度以上

※1 評価項目：皮膚疾患の評価(蕁麻疹様皮疹)、関節痛、筋痛、頭痛及び片頭痛、結膜炎、疲労及び倦怠感、自己炎症性症候群に関連する症状の評価、自己炎症性症候群に関連しない症状の評価

※2 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

(2)患者背景

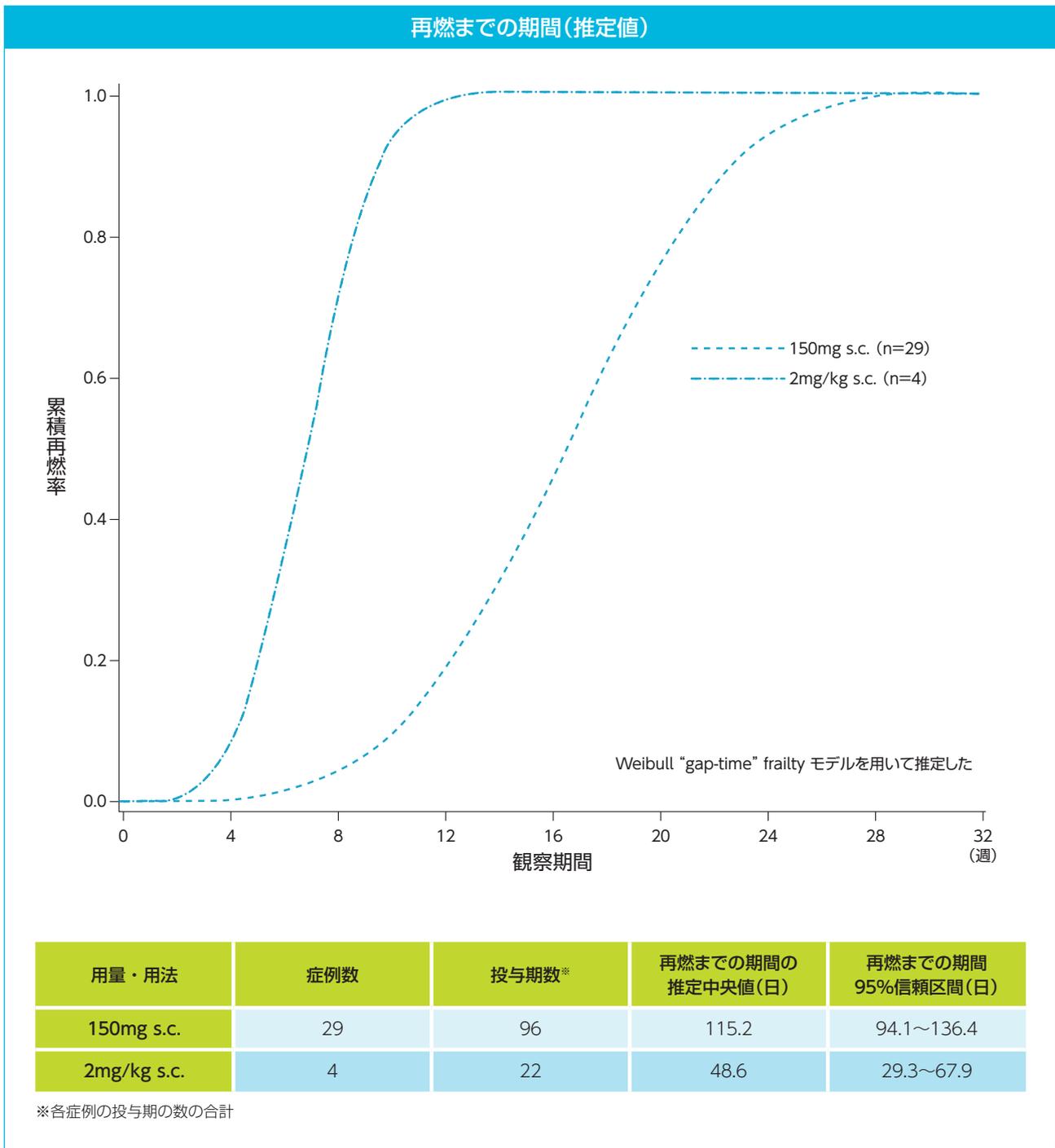
		18歳以上の患者 (n=27)	4~17歳の患者 (n=7)	合計(n=34)
年齢(歳)	平均値(S.D.) 範囲	35.6(10.6) 18~51	9.9(5.3) 4~17	30.3(14.3) 4~51
性別	男 女	10(37.0) 17(63.0)	3(42.9) 4(57.1)	13(38.2) 21(61.8)
フェノタイプ	FCAS MWS NOMID MWS/NOMID	2(7.4) 22(81.5) 1(3.7) 2(7.4)	0 5(71.4) 0 2(28.6)	2(5.9) 27(79.4) 1(2.9) 4(11.8)
Anakinra*の治療歴	あり なし	18(66.7) 9(33.3)	6(85.7) 1(14.3)	24(70.6) 10(29.4)

* 国内未承認

n(%)又は平均値(S.D.)

(3) 主要評価項目：再燃までの期間

イラリス150mgが投与された16歳以上の患者では初回投与後2～9日以内に29例中28例(96.6%)、2mg/kgが投与された16歳未満の患者では初回投与後2～8日以内に5例全例が寛解した。イラリス150mg及び2mg/kg投与における再燃までの期間はそれぞれ、115.2日及び48.6日と推定された。



6. 用法及び用量(抜粋)

〈クリオピリン関連周期性症候群〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では8mg/kg、体重40kgを超える患者では600mgとする。最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

(4) 副次評価項目：炎症マーカー(CRP、SAA)の経時推移

CRP及びSAAの幾何平均はいずれの用量・用法も、イラリス投与後1週間に正常範囲(CRP、SAAとも10mg/L未満)まで減少し、最終評価時に増加したが、ベースラインの値に達しなかった。

評価時点		CRP(mg/L)			SAA(mg/L)		
		(n=34)	150mg s.c. (n=29)	2mg/kg s.c. (n=5)	(n=34)	150mg s.c. (n=29)	2mg/kg s.c. (n=5)
初回投与〜初回再燃まで	ベースライン	21.6 (122%)			52.7 (127%)		
	投与後1日	—	21.4 (102%)	3.9 (180%)	—	53.9 (125%)	10.3 (182%)
	投与後1週	—	2.4 (88%)	0.5 (135%)	—	3.7 (81%)	1.4 (93%)
	投与後5週	—	2.9 (161%)	0.8 (128%)	—	7.0 (216%)	1.5 (125%)
全投与期の平均	最終評価時	—	11.0 (116%)	5.3 (130%)	—	25.5 (110%)	14.3 (116%)
	投与後1日	—	14.2 (121%)	3.3 (148%)	—	32.5 (125%)	11.5 (132%)
	投与後1週	—	2.6 (106%)	0.8 (169%)	—	4.8 (150%)	2.9 (141%)
	投与後5週	—	3.5 (141%)	0.8 (135%)	—	6.7 (179%)	1.9 (126%)
	最終評価時	—	10.1 (116%)	3.5 (105%)	—	21.7 (133%)	9.9 (120%)

幾何平均(変動係数%)

(5) 副次評価項目：医師による自己炎症性疾患活動性の臨床評価

医師による自己炎症性疾患活動性の臨床評価は、イラリス150mgが投与された16歳以上の患者及び2mg/kgが投与された16歳未満の患者(5例)の全例で、初回投与後1日において、なし又は軽微であった。

(6) 安全性

副作用は34例中13例(38.2%)に認められた。その内訳は、18歳以上の患者27例中8例(29.6%)、4~17歳の患者7例中5例であった。主な副作用は18歳以上の患者では回転性めまい、下気道感染、体重増加、筋痙縮、頭痛、多汗症、寝汗、発疹がいずれも1例(3.7%)、4~17歳の患者では頻脈、回転性めまい、口唇乾燥、悪心、発熱、処置後合併症、食欲亢進、筋緊張低下、精神運動亢進、睡眠障害、ざ瘡、多汗症、発疹、そう痒性皮疹がいずれも1例(20.0%)であった。

本試験において死亡例は報告されなかった。重篤な副作用は2例(下気道感染及び回転性めまいが各1例)であった。投与中止に至った有害事象は1例(妊娠)であった。

(7) 免疫原性

いずれの患者においても抗カナキヌマブ抗体は認められなかった。

② クリオピリン関連周期性症候群(第Ⅲ相/D2306試験)〈海外データ〉⁷⁻⁸⁾

7) 社内資料：外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした長期投与試験(D2306)(承認時評価資料)

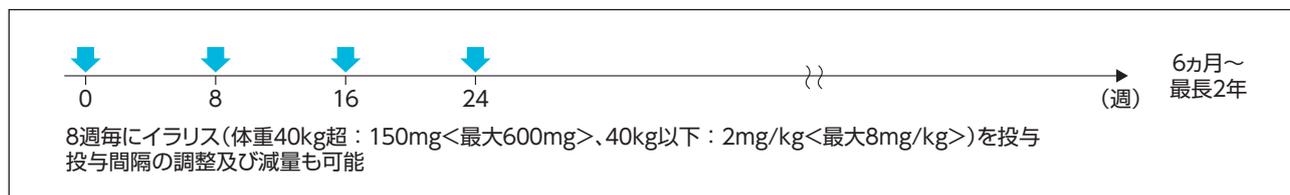
8) Kuemmerle-Deschner J.B. et al.: Ann. Rheum. Dis. 70(12), 2095, 2011

(本論文の著者のうち4名はノバルティスの社員であり、ノバルティスの株式を保有している。著者にノバルティスより顧問料や講演謝礼などを受領している者が含まれる。本試験にノバルティスは資金の提供を行った。)

(1) 試験デザイン

- 目的** 主要目的：CAPS患者を対象に、イラリスの長期投与時の安全性及び忍容性を検討する。
副次目的：再燃なしと判断された患者数を指標にして、効果の持続や長期的な効果などを検討する。
- 評価項目** 1) 有効性(有効性評価は副次目的であり、主要及び副次評価項目は設定しなかった。)
● 寛解して再燃しなかった患者の割合
● サブグループ解析：フェノタイプ別の寛解して再燃しなかった患者の割合
● 炎症マーカーの推移
● 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価
2) 安全性
3) 免疫原性(抗カナキマブ抗体)
- 試験方法** 非盲検、非対照、長期投与、多施設共同試験
- 対象** FCAS、MWS、NOMID患者166例(イラリスによる治療未経験患者109例<3~17歳の患者38例を含む>、A2102試験(20頁参照)及びD2304試験(31頁参照)からの移行例57例<5~17歳の患者9例を含む>)
● 3歳以上
● FCAS、MWS、NOMIDと診断された患者、イラリス治療未経験例では組入れ時に薬物治療を要する症状を有する
- 投与方法** 治療未経験例には初回用量として、体重40kgを超える患者にはイラリスを1回150mg、体重40kg以下の患者には1回2mg/kgを8週毎に皮下投与し、寛解が得られない場合又は再燃がみられた場合には1回最高用量として600mg又は8mg/kgまで漸増し、6ヵ月~最長2年間投与した。なお、必要に応じて投与間隔の調整及び減量も可能とした。
D2304試験で投与間隔を短くした患者、A2102試験でレスキューが必要になった患者は、初回投与を300mg、4mg/kgとした(承認用法・用量外)。

投与スケジュール



- 解析計画** 有効性：カナキマブ治療未経験例に投与して完全寛解した患者及び試験移行した患者を対象に、寛解して最終評価時まで再燃しなかった患者数及び割合を示した。医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価の各項目に対する、各評価時点での患者数及び割合を度数分布表に示した。CRP及びSAAIは、実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。
- 判定基準** 25頁の〈寛解、再燃及び部分寛解の定義〉を参照

6. 用法及び用量(抜粋)

〈クリオピリン関連周期性症候群〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では8mg/kg、体重40kgを超える患者では600mgとする。最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

<イラリスの漸増方法>



<寛解、再燃及び部分寛解の定義>

■寛解(以下の項目すべてを満たす場合)

- ・ 医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽微以下
- ・ 皮膚疾患の評価^{*2}が軽微以下
- ・ CRPが10mg/L(=1mg/dL)未満又はSAAが10mg/L(=10µg/mL)未満

■再燃(寛解した患者において、同一日の評価で以下の項目すべてを満たす場合)

- ・ CRP又はSAAが30mg/L超
- ・ 医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{*2}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{*2}が軽度以上

■部分寛解(以下の項目すべてを満たす場合)

- ・ CRP 及び/又はSAAがベースラインより30%超減少したが、10mg/L以上
- ・ 医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}がベースラインより一段階以上改善

※1 評価項目：皮膚疾患の評価(蕁麻疹様皮疹)、関節痛、筋痛、頭痛及び片頭痛、結膜炎、疲労及び倦怠感、自己炎症性症候群に関連する症状の評価、自己炎症性症候群に関連しない症状の評価

※2 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階評価

(2)患者背景

年齢(歳)	平均値(S.D.)	30.9(18.4)
	3~17歳	47 (28.3)
	18~40歳	65 (39.2)
	41~74歳	52 (31.3)
	75~91歳	2 (1.2)
性別	男	69 (41.6)
	女	97 (58.4)
フェノタイプ	FCAS	30 (18.1)
	MWS	103 (62.0)
	NOMID	32 (19.3)
	該当せず	1 (0.6)
NALP3遺伝子変異	あり	156 (94.0)
	なし	10 (6.0)
イラリスの治療歴	治療未経験例	109 (65.7)
	A2102試験から移行した患者	24 (14.5)
	D2304試験から移行した患者	33 (19.9)

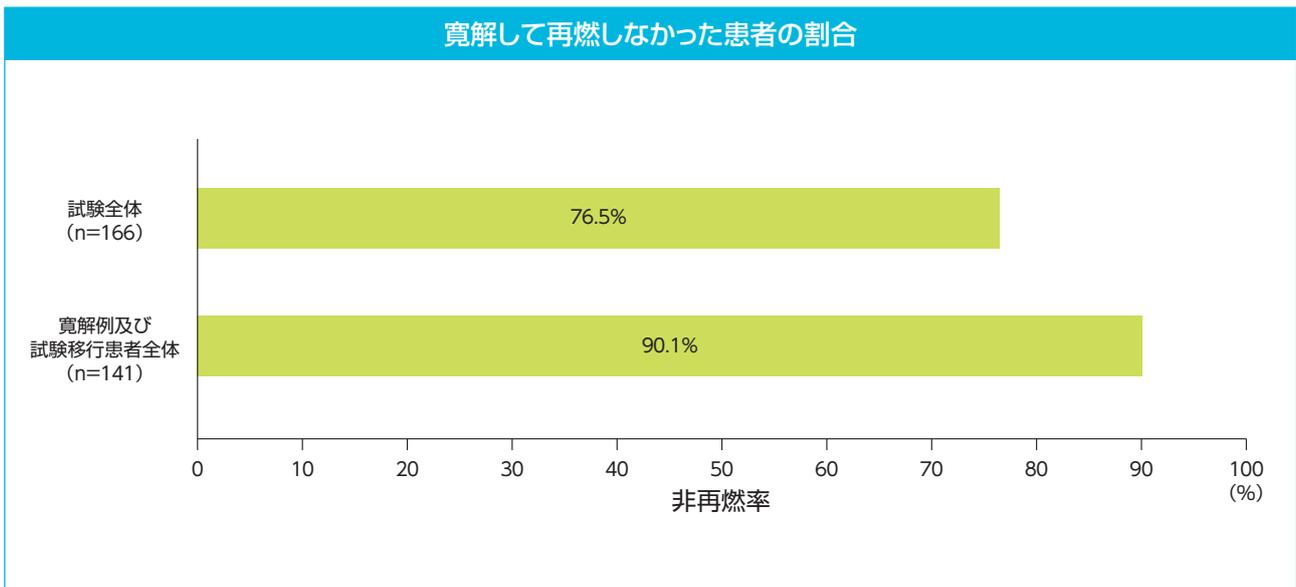
n=166、平均値(S.D.)又はn(%)

(3) 寛解して再燃しなかった患者の割合

治療未経験例の109例中85例(78.0%)が、医師により完全寛解と判定された。ただし、この中には、CRP及びSAAの結果が得られておらず完全寛解の定義に合致していなかった患者1例も含まれている。

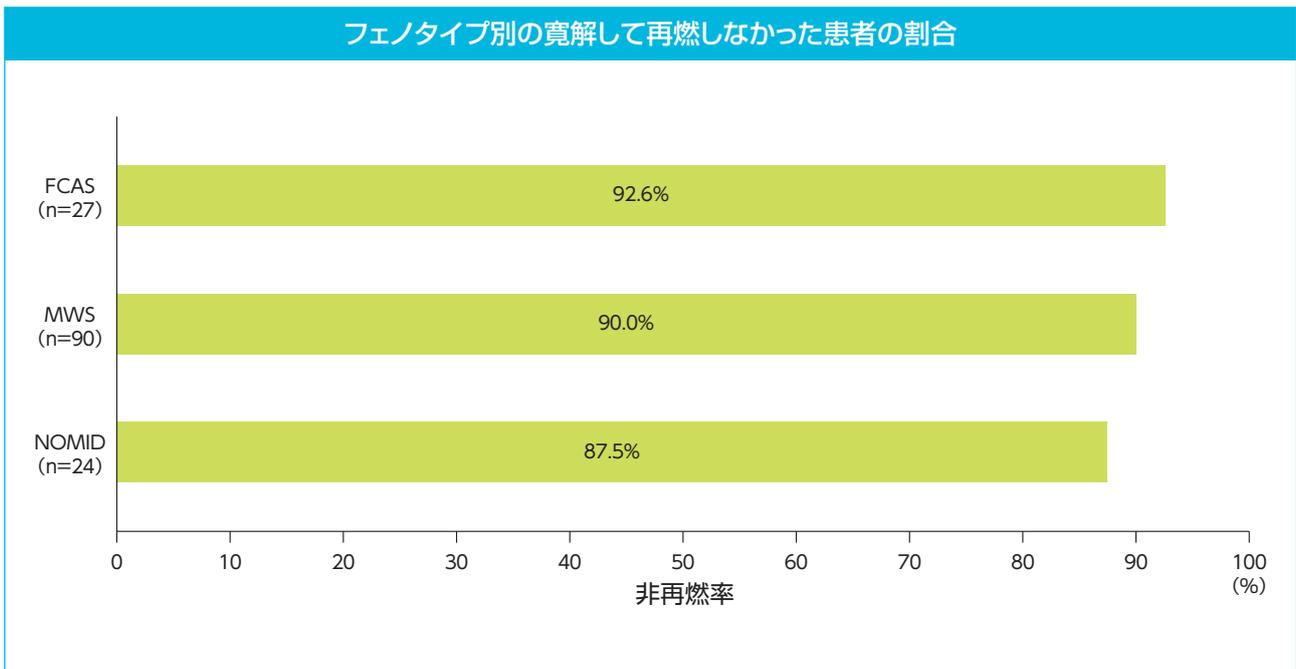
本試験の評価対象である治療未経験例、及び他試験からの移行患者で投与終了時まで再燃が一度もみられなかった患者は、試験全体で166例中127例(76.5%)であった。

試験全体の166例から、治療未経験例で寛解しなかった患者及び他試験からの移行患者のうち、CRP及びSAAの検体が得られず医師が再燃を判定できなかった1例、並びに、CRP及びSAAの検体が得られず医師が完全寛解を判定できなかった1例を除いた患者では、141例中127例(90.1%)であった。



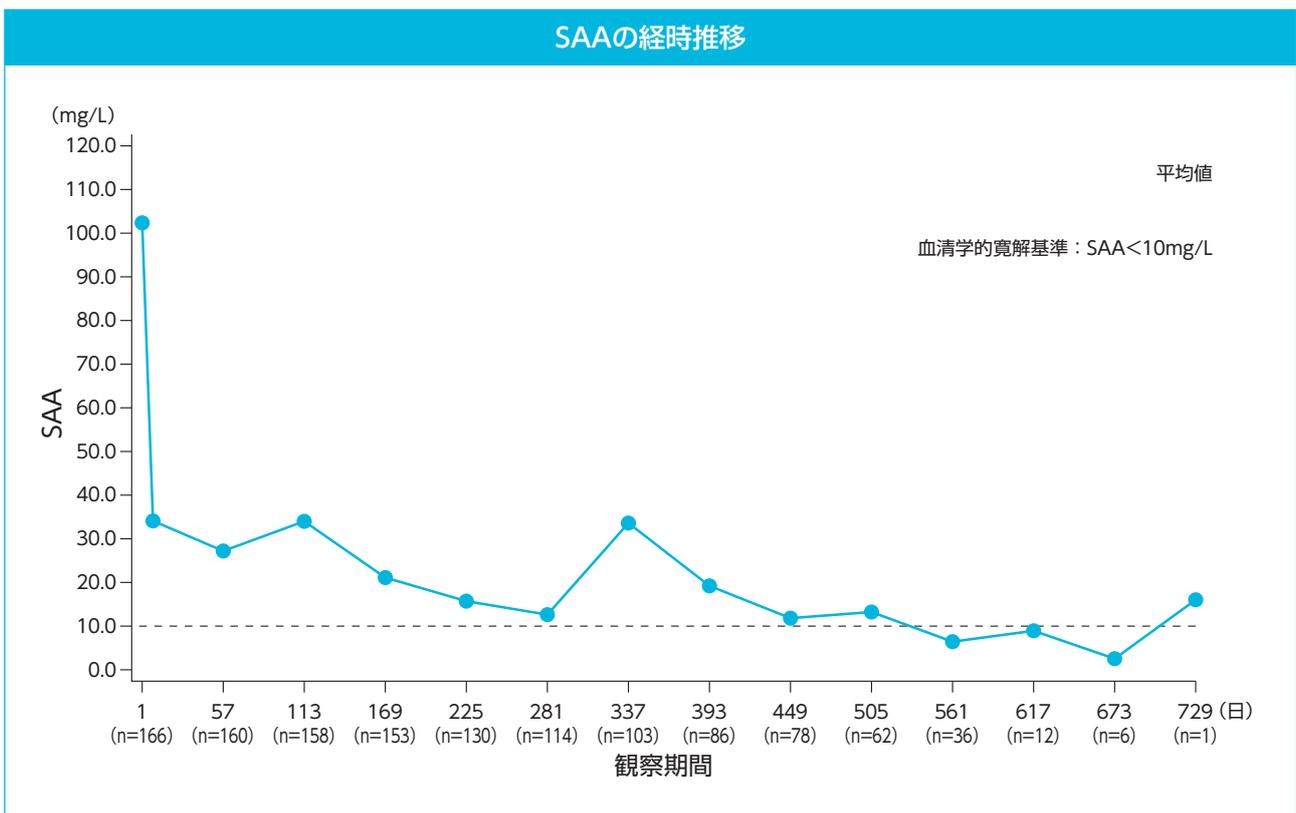
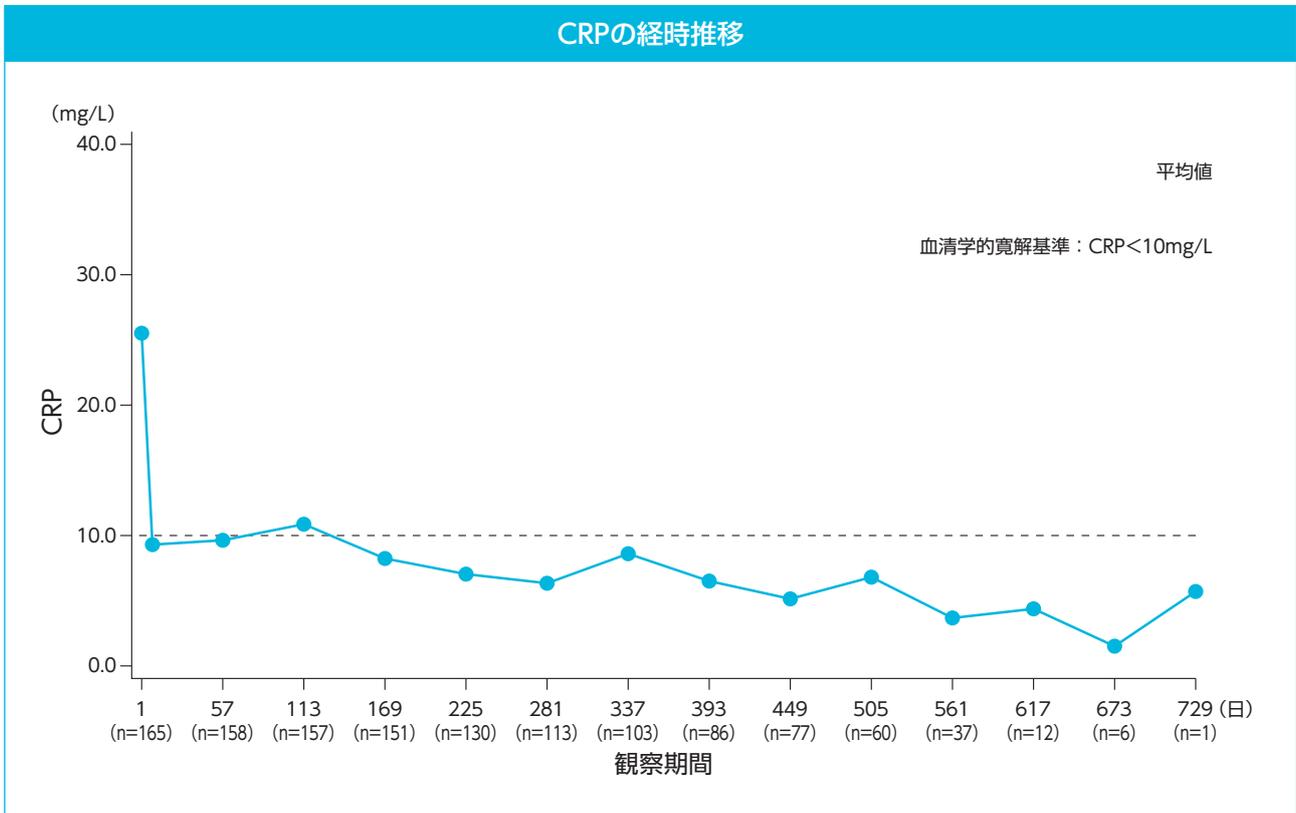
(4) サブグループ解析結果：フェノタイプ別の寛解して再燃しなかった患者の割合

治療未経験例で寛解した患者は、FCAS患者で29例中27例(93.1%)、MWS患者で53例中40例(75.5%)、NOMID患者で26例中18例(69.2%)と、フェノタイプが重症化するにつれ寛解した患者の割合が減少した。再燃を判定できなかったFCAS患者1例を除いた治療未経験例で寛解した患者及び他試験からの移行患者のうち、投与終了時まで再燃が一度もみられなかった患者は、FCAS患者で27例中25例(92.6%)、MWS患者で90例中81例(90.0%)、NOMID患者で24例中21例(87.5%)であった。



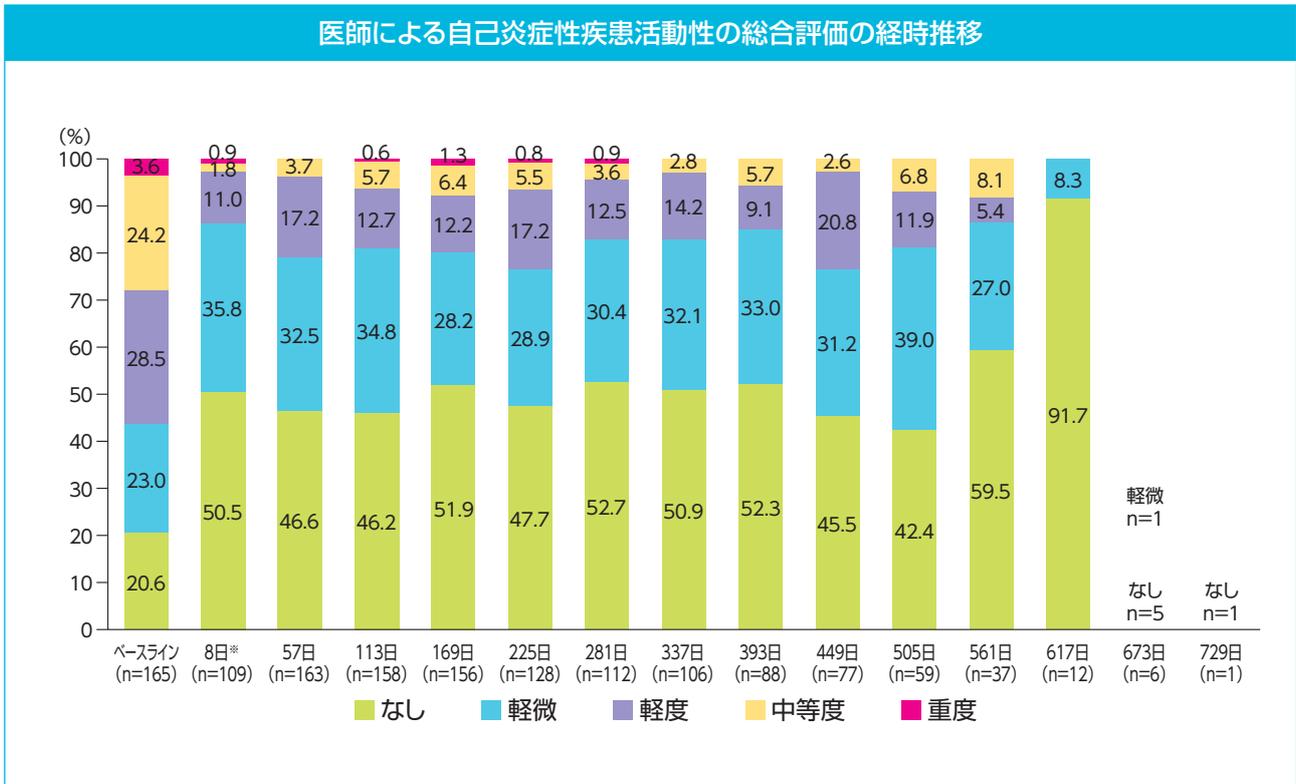
(5)炎症マーカー(CRP、SAA)の経時推移

CRP及びSAAの平均値はイラリス投与後に減少し、24週(169日)でのCRP及びSAAの平均値(範囲)は、それぞれ8.15(0.2~116.4)mg/L及び20.93(0~301)mg/Lであった。

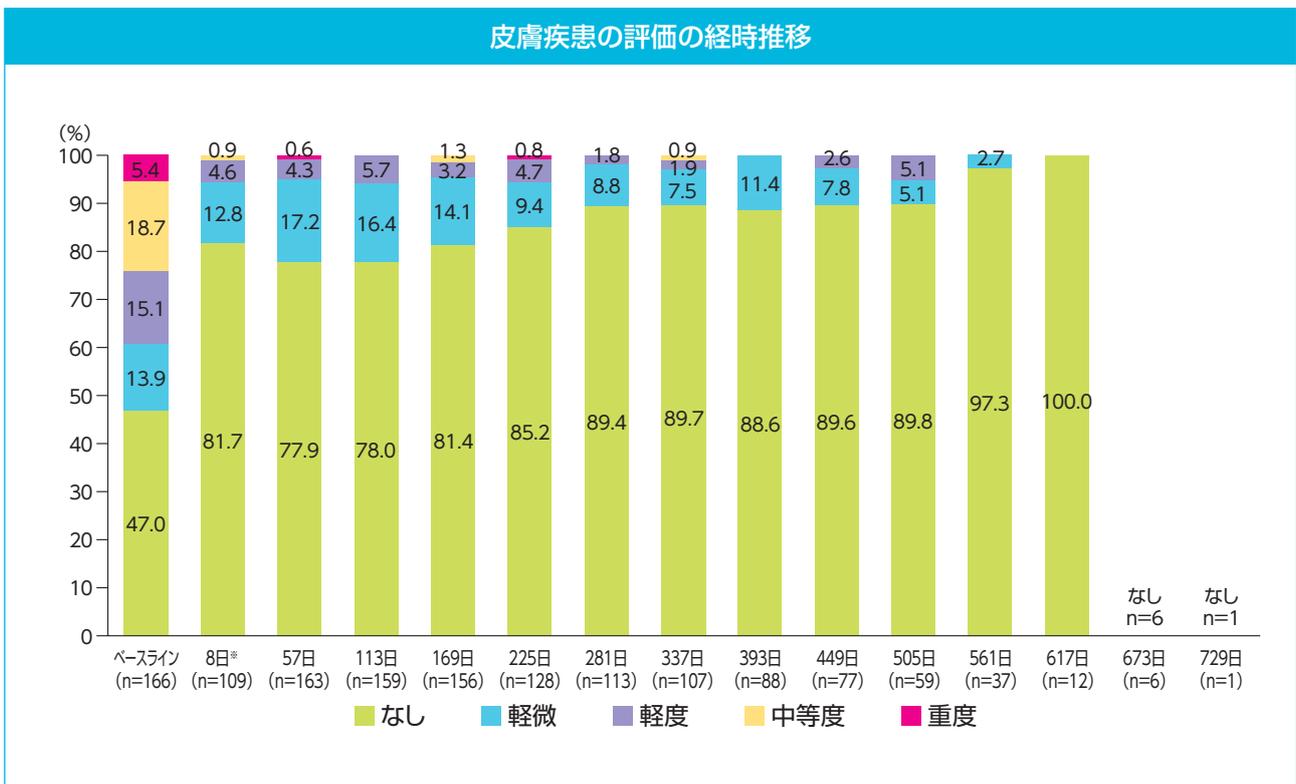


(6) 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価及び皮膚疾患の評価

医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価の推移は以下のとおりであった。



※投与8日は治療未経験例のみ評価



※投与8日は治療未経験例のみ評価

(7)安全性

副作用は166例中52例(31.3%)に認められた。主な副作用は、頭痛6例(3.6%)、回転性めまい、口唇乾燥、妊娠時の薬物曝露、体重増加、皮膚乾燥がいずれも3例(1.8%)であった。

本試験において死亡例は報告されなかった。重篤な副作用は4例(頭痛、腹部膿瘍、扁桃炎、パートナーの自然流産及び妊娠時の薬物曝露が各1件)であった。薬剤投与中止に至った副作用は2例(脱髄、血清病様反応)であった。

(8)免疫原性

いずれの患者においても抗カナキヌマブ抗体は認められなかった。

③マックル・ウェルズ症候群(第Ⅲ相/D2304試験)＜海外データ＞⁹⁻¹⁰⁾

9) 社内資料：外国人マックル・ウェルズ症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験(D2304)(承認時評価資料)

10) Lachmann, H.J. et al.: N. Engl. J. Med. 360(23), 2416, 2009

(本論文の著者のうち3名はノバルティスの社員である。著者にノバルティスより顧問料や講演謝礼などを受領している者が含まれる。本試験にノバルティスは資金の提供を行った。)

(1)試験デザイン

■目的 MWS患者に対するイラリスの有効性をプラセボを対照として検討する。

■評価項目 有効性

1)主要評価項目：パート2での再燃した患者の割合

2)副次評価項目：炎症マーカーの推移等

■試験方法 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験

■対象 NALP3変異を有するMWS患者35例(4～16歳の患者4例を含む)

●年齢4～75歳

●体重15kg以上100kg未満

●遺伝子診断でNALP3の変異が確認され、MWSに合致した臨床像を有する患者

●A2102試験(20頁参照)に参加した患者は、再燃時点で本試験への組み入れを許容

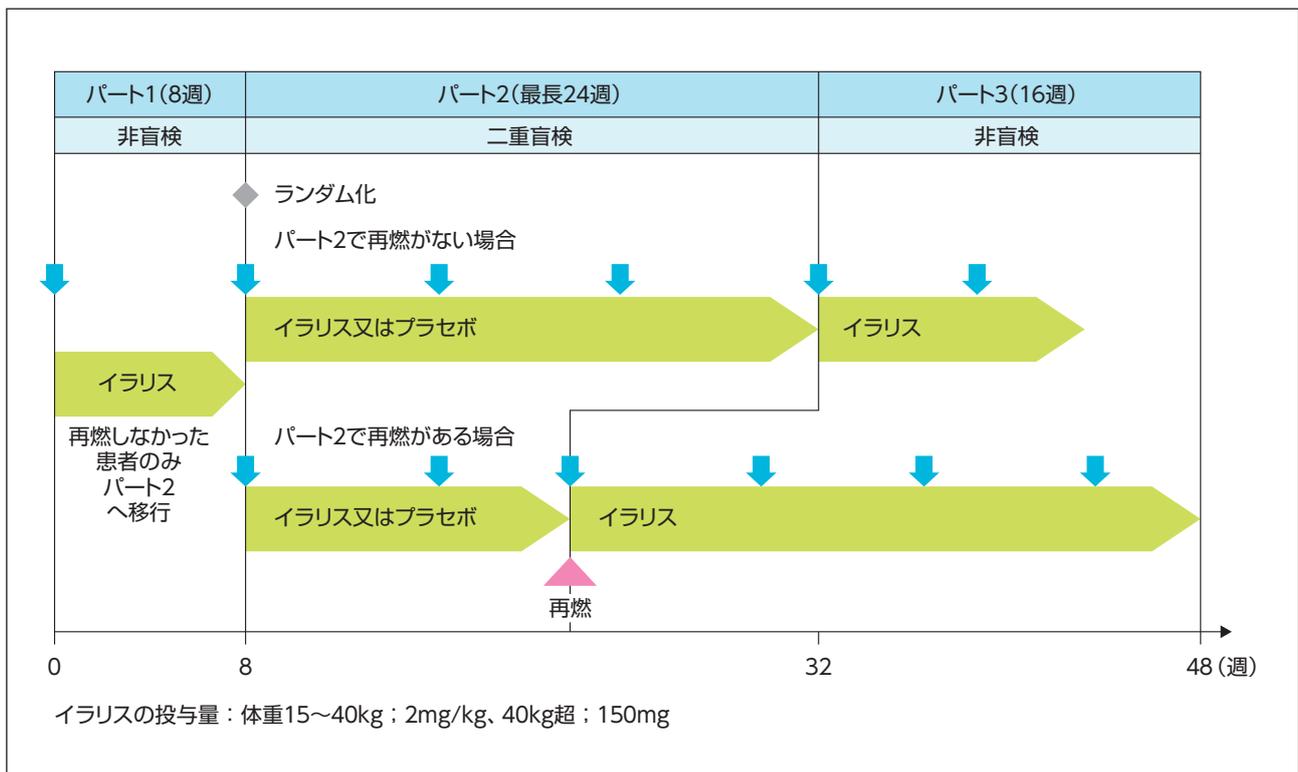
■投与方法 本試験はパート1～3の3期で構成され、パート1、パート3は非盲検、パート2はプラセボを対照とする二重盲検で実施された。

パート1：全例にイラリスを単回投与後、8週後に寛解及び再燃を評価

パート2：パート1で寛解し、かつ再燃がみられなかった患者を対象に、イラリス群又はプラセボ群にランダム化し、8週毎に最大3回又は再燃までイラリス又はプラセボを投与(最長24週)

パート3：パート2で再燃又は24週経過後の患者を対象に、イラリスを8週毎に投与(16週)イラリスの投与量は、体重15kg以上40kg以下の患者にはイラリス2mg/kg、体重40kgを超える患者には150mgを8週毎に皮下投与した。

■投与スケジュール



■解析計画 1)主要評価項目：

群間比較には、コホートで調整した共通オッズ比について、正確検定(超幾何確率分布に基づく)を用い、p値と共通オッズ比とその95%信頼区間を算出した。また、Kaplan-Meier法を用いて再燃した患者の割合を推定し、Greenwood法でその95%信頼区間を算出した。

2)副次評価項目：

炎症マーカーは、パート2最終評価時のSAA及びCRPの8週からの変化量に対する投与群間の比較には、コホートを層別因子とする層別Wilcoxon順位和検定を用いた。

■判定基準

<寛解、パート1、3での再燃、パート2での再燃の定義>

■寛解(以下の項目すべてを満たす場合)

- ・ 医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽微以下
- ・ 皮膚疾患の評価^{*2}が軽微以下
- ・ CRPが10mg/L(=1mg/dL)未満又はSAAが10mg/L(=10μg/mL)未満

■パート1、3での再燃(同一日の評価で、以下の項目すべてを満たす場合)

- ・ CRPが30mg/L(=3mg/dL)超又はSAAが30mg/L(=30μg/mL)超
- ・ 医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{*2}が軽度以上

■パート2での再燃(同一日の評価で、以下の1、2の基準を同時に満たす場合、又は3の基準に合致する場合)

1. CRP又はSAAが30mg/L超
2. 医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{*2}が軽度以上
3. パート2を早期中止(中止理由は問わない)

※1 評価項目：皮膚疾患の評価(蕁麻疹様皮疹)、関節痛、筋痛、頭痛及び片頭痛、結膜炎、疲労及び倦怠感、自己炎症性症候群に関連する症状の評価、自己炎症性症候群に関連しない症状の評価

※2 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階評価

(2)患者背景

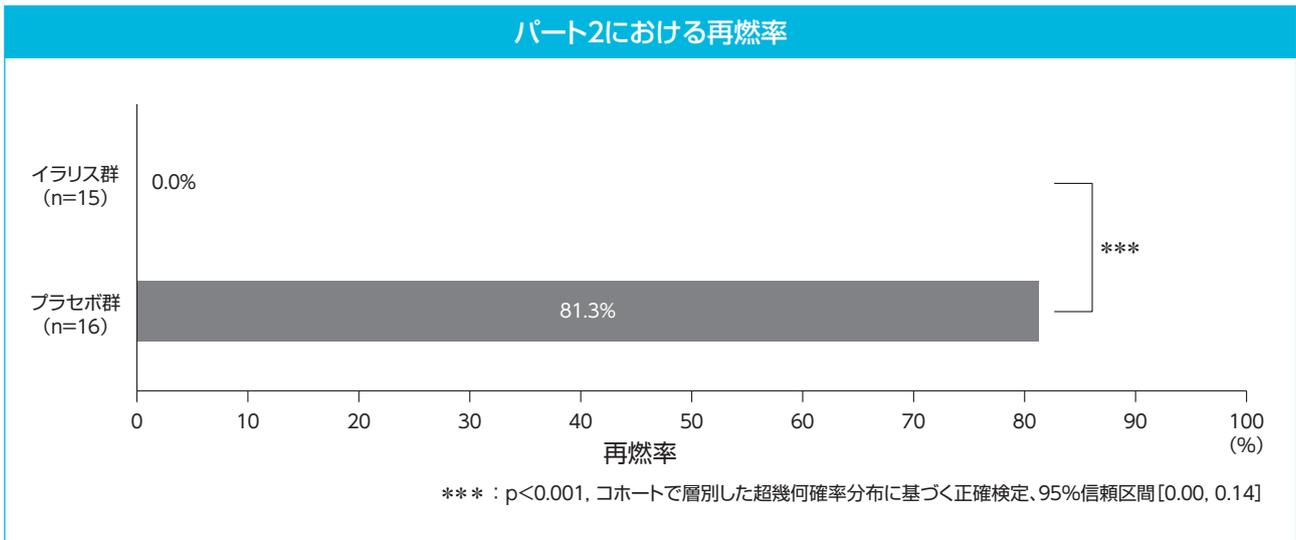
		パート1	パート2		パート3
		(n=35)	イラリス群(n=15)	プラセボ群(n=16)	(n=31)
年齢(歳)	平均値(S.D.)	34.0(14.9)	34.3(14.4)	33.4(16.1)	33.8(15.0)
	4~16歳	4 (11.4)	2 (13.3)	2 (12.5)	4 (12.9)
	17~40歳	17 (48.6)	6 (40.0)	9 (56.3)	15 (48.4)
	41~75歳	14 (40.0)	7 (46.7)	5 (31.3)	12 (38.7)
性別	男	10 (28.6)	1 (6.7)	9 (56.3)	10 (32.3)
	女	25 (71.4)	14 (93.3)	7 (43.8)	21 (67.7)
NALP3変異	あり	35 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	31 (100.0)

平均値±S.D.又はn(%)

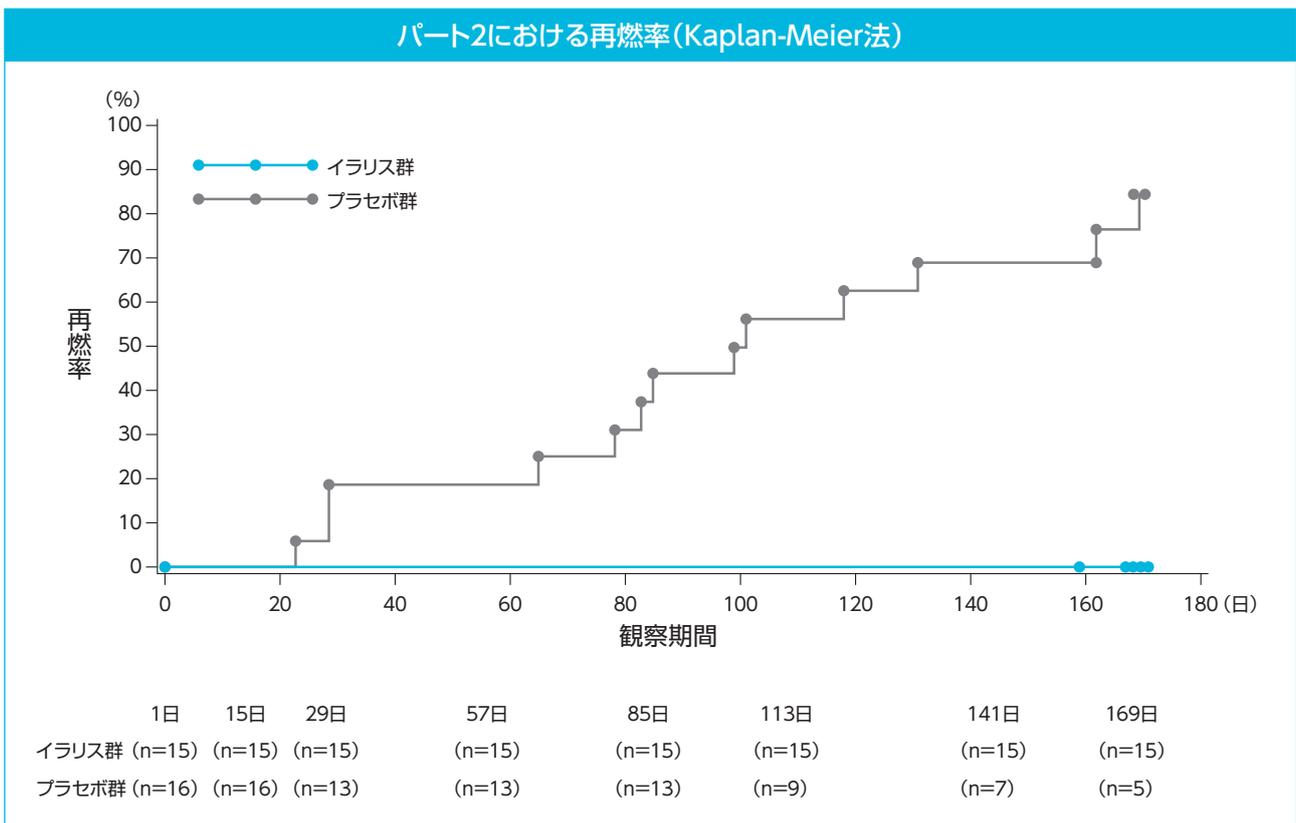
(3) 主要評価項目：パート2における再燃した患者の割合

初回投与後8週以内に35例中34例(97.1%)の患者が寛解した。初回投与後に寛解した34例中31例がパート2に移行した。

パート2で再燃がみられた患者は、イラリス群で15例中0例(0.0%)、プラセボ群で16例中13例(81.3%)であり、イラリス群の再燃はプラセボ群に比べて有意に少なかった($p < 0.001$ 、コホートで層別した超幾何確率分布に基づく正確検定、95%信頼区間[0.00, 0.14])。



パート2における再燃までの期間(中央値)は、イラリス群ではパート2の開始から100日であった。



(4) 副次評価項目：パート2における炎症マーカー(CRP、SAA)の推移

パート2におけるイラリス群のCRP及びSAAはいずれも、初回投与後8週からパート2最終評価時までプラセボ群より低値で推移し、その変化量はイラリス群で有意に小さかった[CRPの変化量(平均値)：イラリス群1.1mg/L、プラセボ群19.9mg/L($p < 0.0001$)、SAAの変化量(平均値)：イラリス群2.3mg/L、プラセボ群71.1mg/L($p = 0.002$)、いずれもコホートを層別因子とする層別Wilcoxon順位和検定]。

(5) 安全性

パート1：副作用は35例中12例(34.3%)に認められた。主な副作用は体重増加3例(8.6%)、気管支炎及び無力症2例(5.7%)等であった。

パート2：副作用はイラリス群の15例中7例(46.7%)、プラセボ群の16例中4例(25.0%)に認められた。主な副作用は、イラリス群では鼻咽頭炎及び尿路感染がいずれも2例(13.3%)等、プラセボ群では悪心、気管支炎、口腔ヘルペス、鼻炎及び上気道感染がいずれも1例(6.3%)であった。

パート3：副作用は31例中9例(29.0%)に認められた。主な副作用は下痢2例(6.5%)、回転性めまい、発熱、敗血症及び尿路感染がいずれも1例(3.2%)等であった。

本試験において死亡例は全てのパートで報告されなかった。重篤な副作用はパート1及び2では認められなかったが、パート3では2例(発熱、敗血症及び回転性めまいが各1件)にみられた。投与中止に至った副作用はパート1及び2では認められなかったが、パート3では1例(尿路感染症)にみられた。

(6) 免疫原性

いずれの患者においても抗カナキヌマブ抗体は認められなかった。

TRAPS/HIDS/crFMF (TNF受容体関連周期性症候群、高IgD症候群、コルヒチン抵抗性家族性地中海熱)

国際共同検証試験(第Ⅲ相/N2301試験)¹¹⁻¹²⁾

11) 社内資料：TRAPS/HIDS/crFMFにおける国際共同第Ⅲ相試験(N2301)(承認時評価資料)

12) De Benedetti, F. et al.: N. Engl. J. Med. 378(20), 1908, 2018

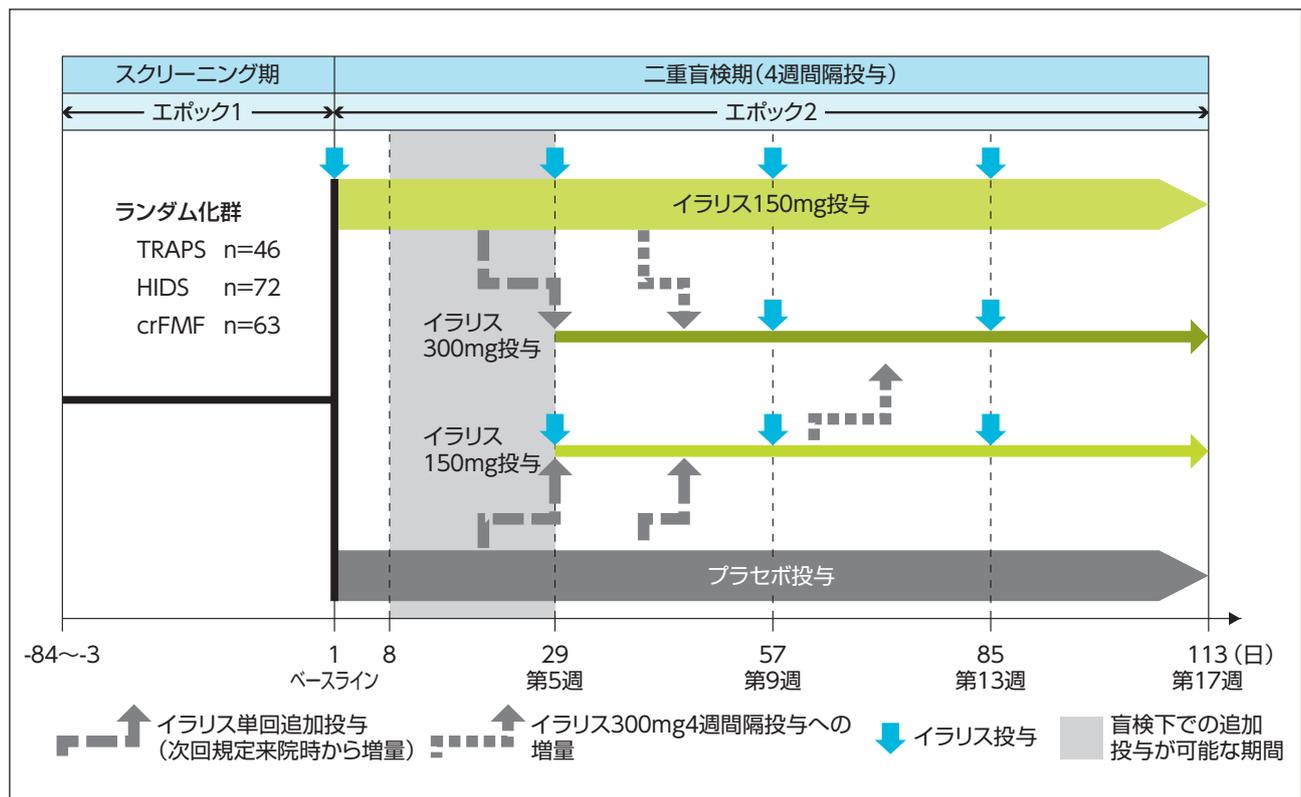
(本論文の著者のうち3名はノバルティスの社員である。著者にノバルティスより顧問料や講演謝礼などを受領している者が含まれる。本試験にノバルティスは資金の提供を行った。)

(1)二重盲検期(エポック2)

試験デザイン

- 目的** 周期性発熱症候群(TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、高IgD症候群(HIDS)、コルヒチン抵抗性家族性地中海熱(colchicine resistant Familial Mediterranean Fever : crFMF))の患者を対象に、イラリス150mgを4週間隔投与したときの有効性を、寛解率を指標として評価し、イラリスのプラセボに対する優越性を検証する。
- 対象** TNF受容体関連周期性症候群患者46例、高IgD症候群患者72例、コルヒチン抵抗性家族性地中海熱63例
- 投与方法** イラリス150mg(又は2mg/kg)又はプラセボのいずれかに1：1の比で割り付け、4週間隔で投与開始した。
 投与後、疾患活動性が持続する場合又は再燃が認められた場合の増量は以下のように行った。
 - 7日後～28日目：イラリス150mg(又は2mg/kg)を盲検下で1回のみ追加投与可とし、29日目に増量した。
 - 29日目以降：非盲検投与へ切替え、増量した。増量は、段階的(プラセボ→150mg→300mg)に行い、イラリス300mg(又は4mg/kg)、4週間隔投与を上限とした。
 イラリスの用量は各投与時の体重で規定し、体重40kgを超える患者には150mg又は300mgを、体重40kg以下の患者には2mg/kg又は4mg/kgを皮下投与した。

試験スケジュール



- **評価項目** 主要評価項目：寛解率
 副次評価項目：投与16週における下記の項目
 臨床的寛解(医師による全般評価が軽微以下)の患者の割合
 血清学的寛解(CRP10mg/L以下)が得られた患者の割合
 血清アミロイドAの正常化が認められた患者の割合
 探索的評価項目：寛解率に対する探索的解析
 医師による全般評価
- **解析計画** 本試験では、コホート別*及び投与期間別に解析した。Fisher's exact検定を用いて、片側有意水準2.5%とし、イラリス群の二重盲検期の寛解率をプラセボ群と比較した。寛解率、並びにオッズ比、リスク差、及びそれぞれの95%信頼区間を算出した。95%信頼区間には正確なClopper-Pearson法を用いた。主要評価項目が達成された場合、イラリス4週間隔投与のプラセボに対する優越性を評価するために、階層的な検定手順によりすべての副次評価項目を評価した。2.5%の片側有意水準で有意差が示される限り、次の検定手順へ進んだ。
- **判定基準**
- ①寛解率：投与14日後にindex flare**の寛解が得られ、かつ16週間の投与中に再燃を認めなかった患者の割合とした。
 - ②index flareの寛解：ランダム化時に認められた最初の再燃をindex flareとし、14日後に以下の2つの条件を満たした場合、index flareの寛解とした。
 - 臨床的寛解：医師による全般評価が軽微以下
 - 血清学的寛解：CRPが正常範囲内(10mg/L以下)又はベースラインと比べ70%以上の減少
 - ③再燃：再燃とは、臨床的再燃と血清学的再燃が同時に認められた場合と定義した。14日後にindex flareの寛解を認めた患者は、14日後以降にこの定義を適応した。
 - 臨床的再燃：医師による全般評価が軽度以上
 - 血清学的再燃：CRP 30mg/L以上
 - ④医師による全般評価：治験担当医師が疾患活動性の全般評価を5段階(0.症状なし、1.軽微、2.軽度、3.中等度、4.重度)で評価した。

*TRAPS、HIDS、crFMFの疾患別

**index flare：ランダム化時に認められた最初の再燃であり、本試験の有効性評価の指標となる再燃

TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS)

1) 患者背景

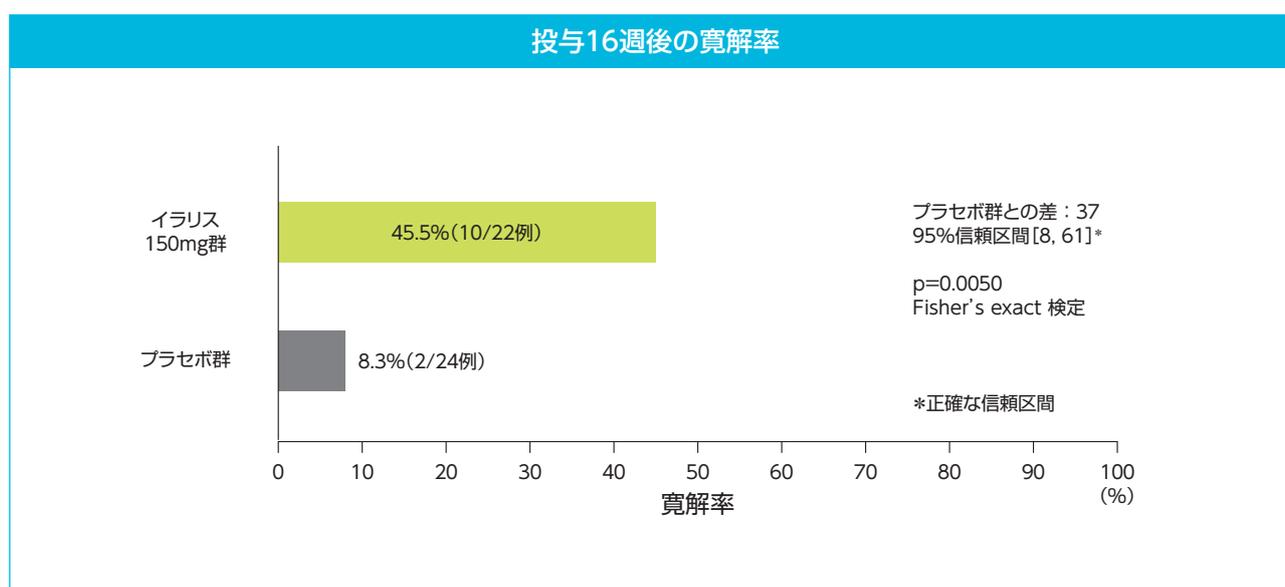
項目		150mg群 (n=22)	プラセボ群 (n=24)
年齢(歳)		21.0±19.2	23.6±18.3
性別	男性	12(54.5)	11(45.8)
	女性	10(45.5)	13(54.2)
体重(kg)		49.3±26.5	50.7±24.0
人種	白人	20(90.9)	18(75.0)
	アジア人	2(9.1)	4(16.7)
	その他	0(0.0)	2(8.3)
遺伝子変異	あり	22(100.0)	24(100.0)
	なし	0(0.0)	0(0.0)
罹病期間(年)		14.9±16.3	12.4±14.1
1年あたりの再燃回数(回)		9.2±4.7	10.9±7.5*
CRP(mg/L)		183.4±195.4	133.1±127.9
血清アミロイドA(mg/L)		2073.6±2733.8	2558.4±3880.0
医師による全般評価	症状なし	0(0.0)	0(0.0)
	軽微	0(0.0)	0(0.0)
	軽度	9(40.9)	11(45.8)
	中等度	11(50.0)	11(45.8)
	重度	2(9.1)	2(8.3)

* : n=22

平均値±SD

2) 主要評価項目：寛解率(投与16週後)

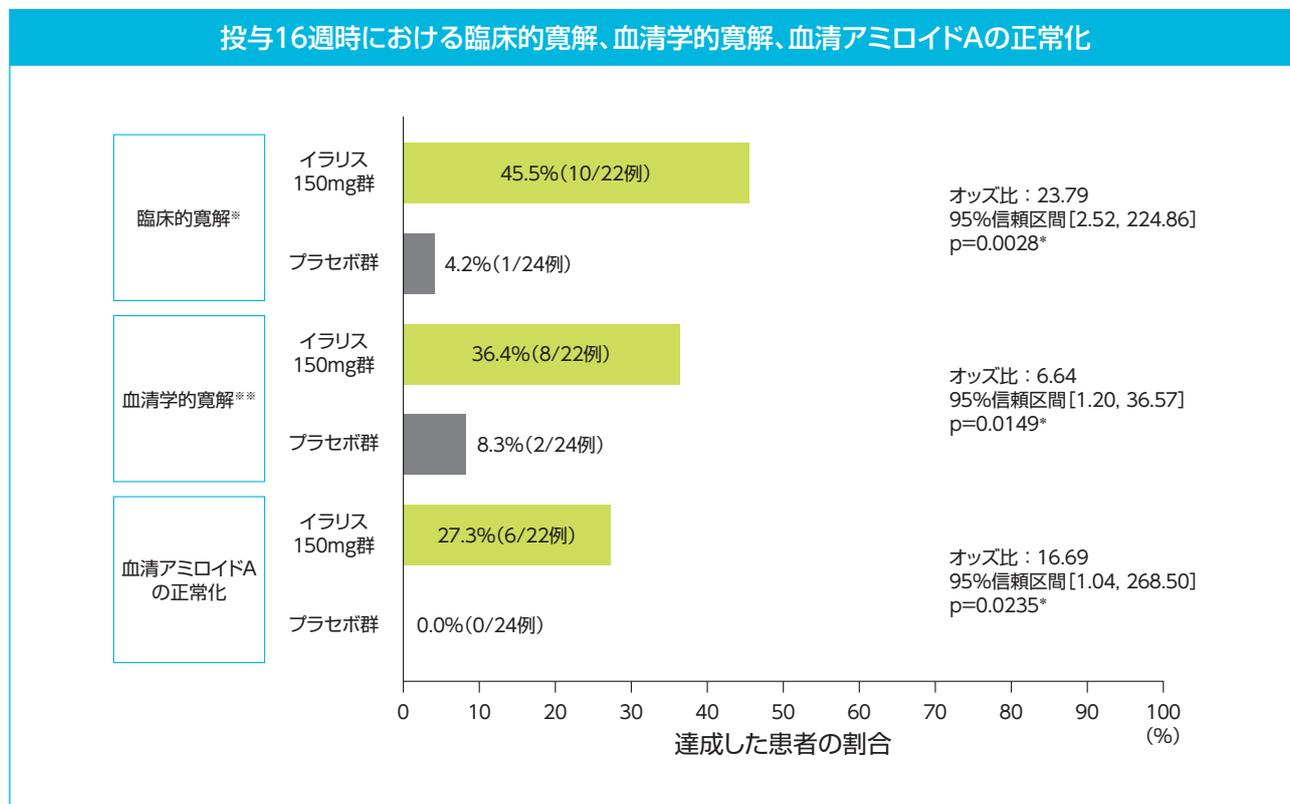
TNF受容体関連周期性症候群において、主要評価項目である寛解率についてプラセボに対するイラリスの優越性が確認された (Fisher's exact検定、 $p=0.0050$)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボからイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

3) 副次評価項目：投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解、血清アミロイドAの正常化

投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解及び血清アミロイドAの正常化は、イラリスがプラセボと比較して有意に高い達成率を示した(下図参照)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボからイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

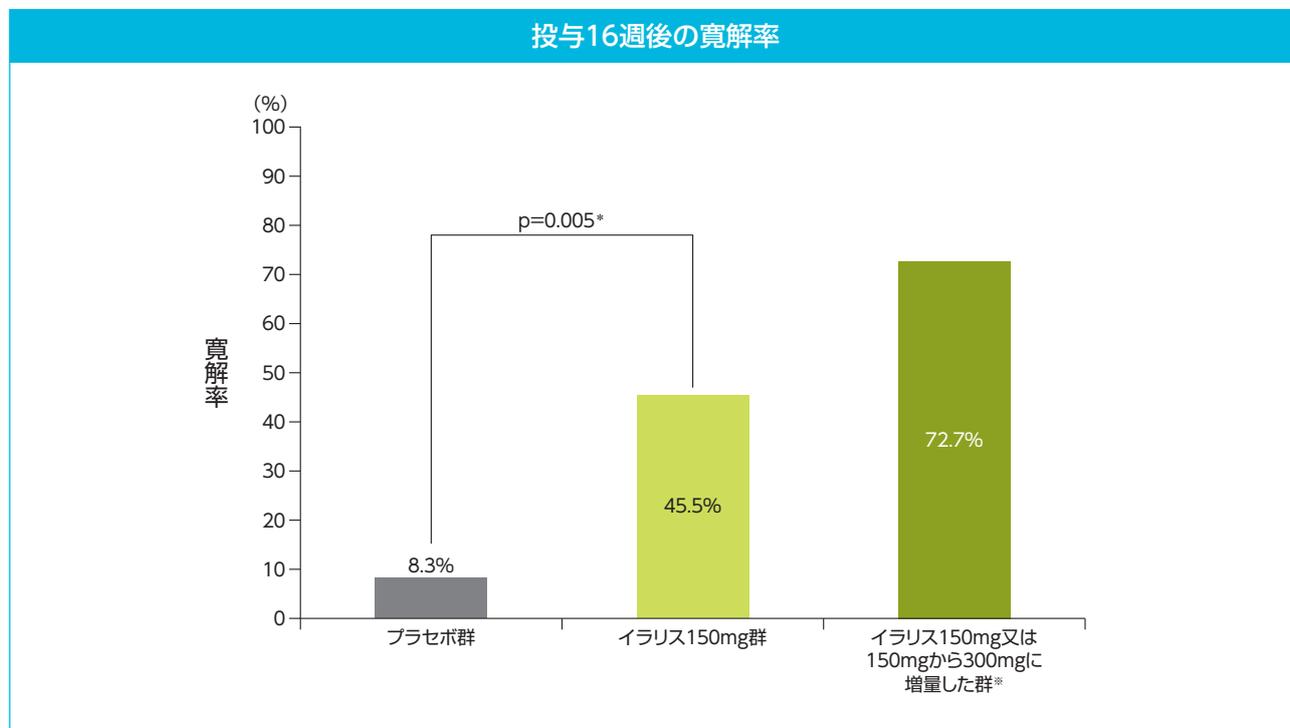
※：医師による全般評価が軽微以下 ※※：CRP(標準化されたCRP) 10mg/L以下

*：階層的検定手順に基づき、疾患別に投与群とベースライン値を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果、有意水準0.025(片側)で有意

4) 探索的評価項目：

- ・ 寛解率に対する探索的解析

イラリス150mg又は150mgから300mgに増量した群の寛解率は72.7% (16/22例)であった。

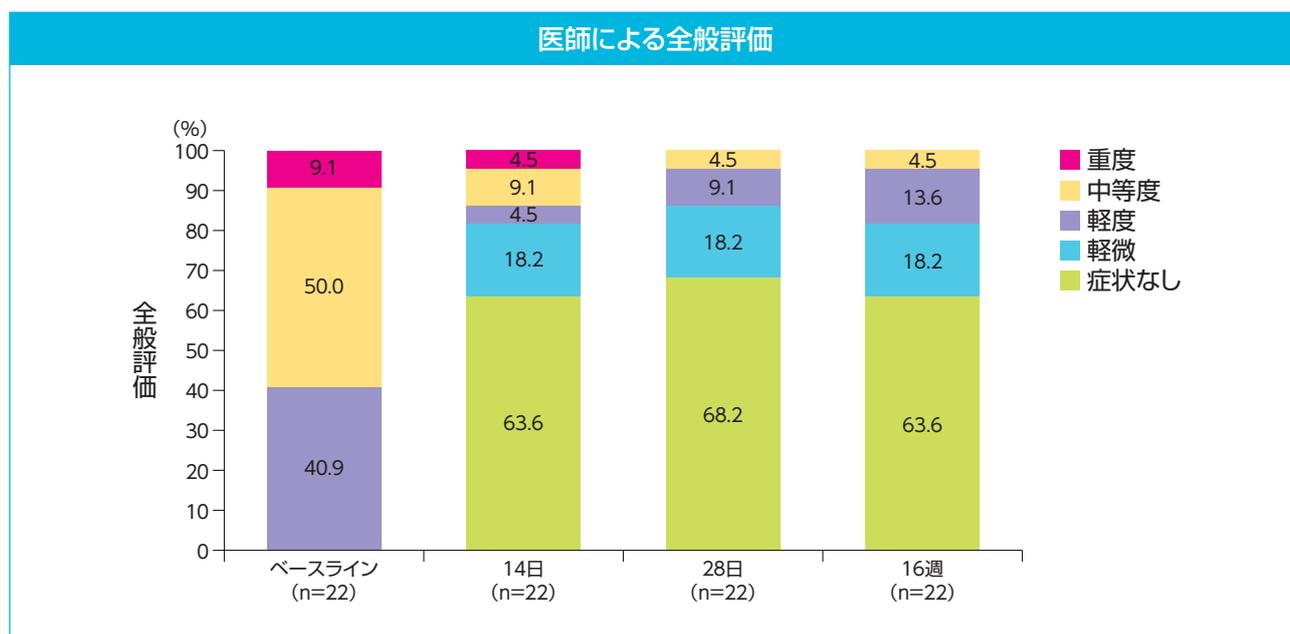


* : Fisher's exact 検定に基づき解析した結果、有意水準0.025(片側)で有意

※ : 28日以前に盲検下にて150mgから300mgに増量し、29日にindex flareの寛解が得られ、Day 29以降も再燃しなかった患者。

- ・ 医師による全般評価

イラリス150mgで投与開始した患者におけるベースラインの医師による全般評価は軽度9例(40.9%)、中等度11例(50.0%)、重度2例(9.1%)であった。イラリス投与後、14日で軽微以下の患者の割合が81.8%となり(症状なし14例、軽微4例)、16週においても81.8%(症状なし14例、軽微4例)であった。



5) 安全性

SAF(安全性解析対象集団)のうちランダム化群で二重盲検期に発現した有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は以下の通りであった。

TRAPSの有害事象の要約(N2301試験：16週, SAF)

	再燃なし		再燃あり			イラリスを投与した患者 N=43 n(%)
	150mg q4w N=11 n(%)	プラセボ N=3 n(%)	150mg q4w →300mg q4w N=11 n(%)	プラセボ →150mg q4w N=19 n(%)	プラセボ →150mg q4w →300mg q4w N=2 n(%)	
有害事象	9(81.8)	3(100.0)	9(81.8)	13(68.4)	2(100.0)	33(76.7)
副作用	2(18.2)	1(33.3)	5(45.5)	7(36.8)	0(0.0)	14(32.6)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	1(50.0)	2(4.7)
投与中止に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

イラリス150mg群の有害事象は81.8%(9/11例)にみられ、主なものは上気道感染症2件(16.2%)、下痢及び発熱が各1件(9.1%)等であった。

プラセボ群の有害事象は100.0%(3/3例)にみられ、主なものは下痢、胃部不快感、疲労感及び尿路感染症が各1件(33.3%)等であった。

イラリス150mgから300mgに増量した群の有害事象は81.8%(9/11例)にみられ、主なものは腹痛4件(36.4%)、発熱、鼻咽頭炎及び咳が各3件(27.3%)等であった。

プラセボからイラリス150mgに変更した群の有害事象は68.4%(13/19例)にみられ、主なものはTRAPS 3件(15.8%)、上腹部痛、発熱、注射部位反応及び鼻咽頭炎が各2件(10.5%)等であった。

プラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群の有害事象は100.0%(2/2例)にみられ、主なものは嚥下障害及び真菌皮膚感染症が各1件(50.0%)等であった。

イラリスを投与した患者全体の有害事象は76.7%(33/43例)にみられ、主なものは発熱6件(14.0%)、腹痛、注射部位反応及び鼻咽頭炎が各5件(11.6%)等であった。

重篤な有害事象は、プラセボからイラリス150mgに変更した群に1例(TNF受容体関連周期性症候群1件)とプラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群1例(嚥下障害2件、及び喉頭狭窄、口腔咽喉頭痛、嘔吐が各1件)報告されたが、薬剤との関連はいずれも否定された。

高IgD症候群(HIDS) (メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD))

1) 患者背景

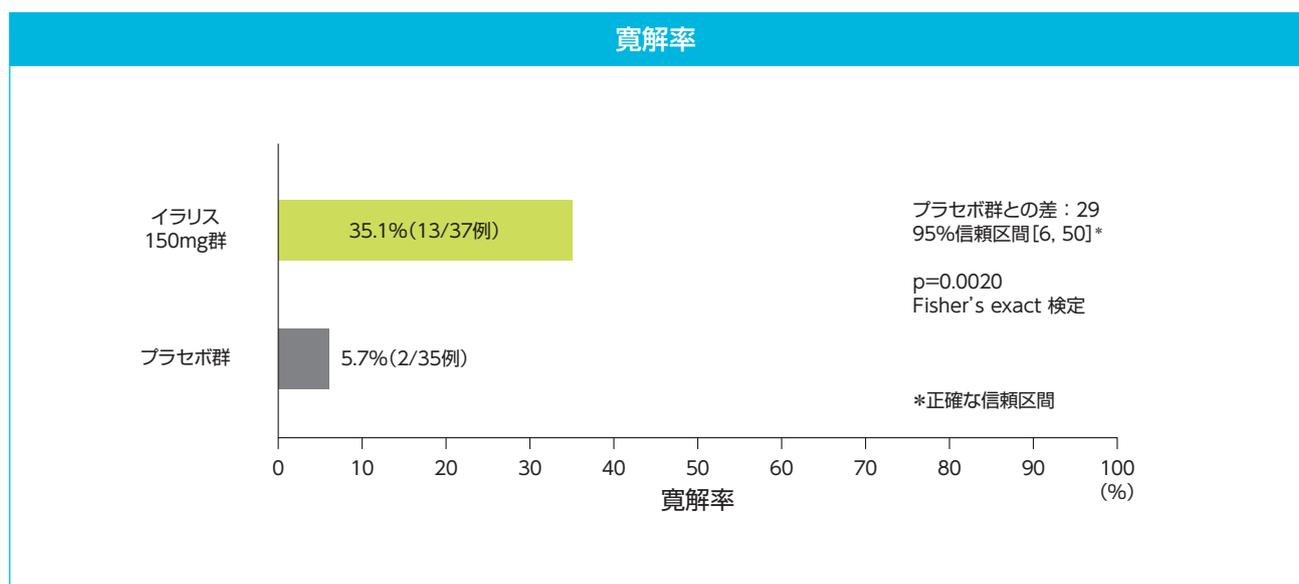
項目		150mg群(n=37)	プラセボ群(n=35)
年齢(歳)		13.0±8.5	13.9±11.6
性別	男性	13(35.1)	16(45.7)
	女性	24(64.9)	19(54.3)
体重(kg)		44.4±26.7	39.0±21.2
人種	白人	34(91.9)	31(88.6)
	アジア人	0(0.0)	1(2.9)
	その他	3(8.1)	3(8.6)
遺伝子変異	あり	37(100.0)	35(100.0)
	なし	0(0.0)	0(0.0)
罹病期間(年)		11.6±6.1*	12.8±11.5
1年あたりの再燃回数(回)		15.0±6.2	14.0±7.2
CRP(mg/L)		162.6±141.8	181.5±153.8
血清アミロイドA(mg/L)		3191.0±3172.8	2959.6±2676.6
医師による全般評価	症状なし	0(0.0)	0(0.0)
	軽微	0(0.0)	0(0.0)
	軽度	10(27.0)	7(20.0)
	中等度	22(59.5)	21(60.0)
	重度	5(13.5)	7(20.0)

* : n=36

平均値±SD

2) 主要評価項目：寛解率(投与16週後)

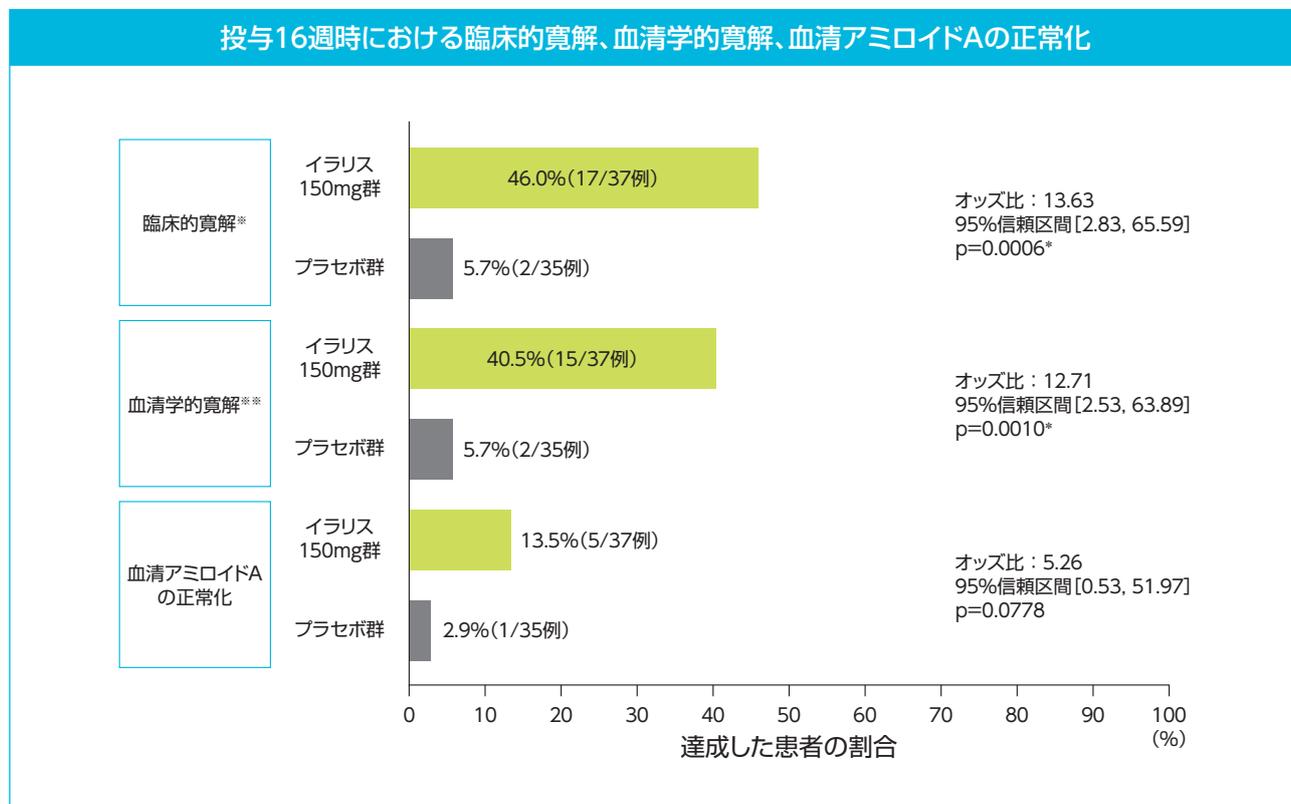
高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)において、主要評価項目である寛解率についてプラセボに対するイラリスの優越性が確認された(Fisher's exact検定、 $p=0.0020$)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボからイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

3) 副次評価項目：投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解、血清アミロイドAの正常化

イラリス投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解の達成率は、プラセボと比較して有意に高かった(下図参照)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボからイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

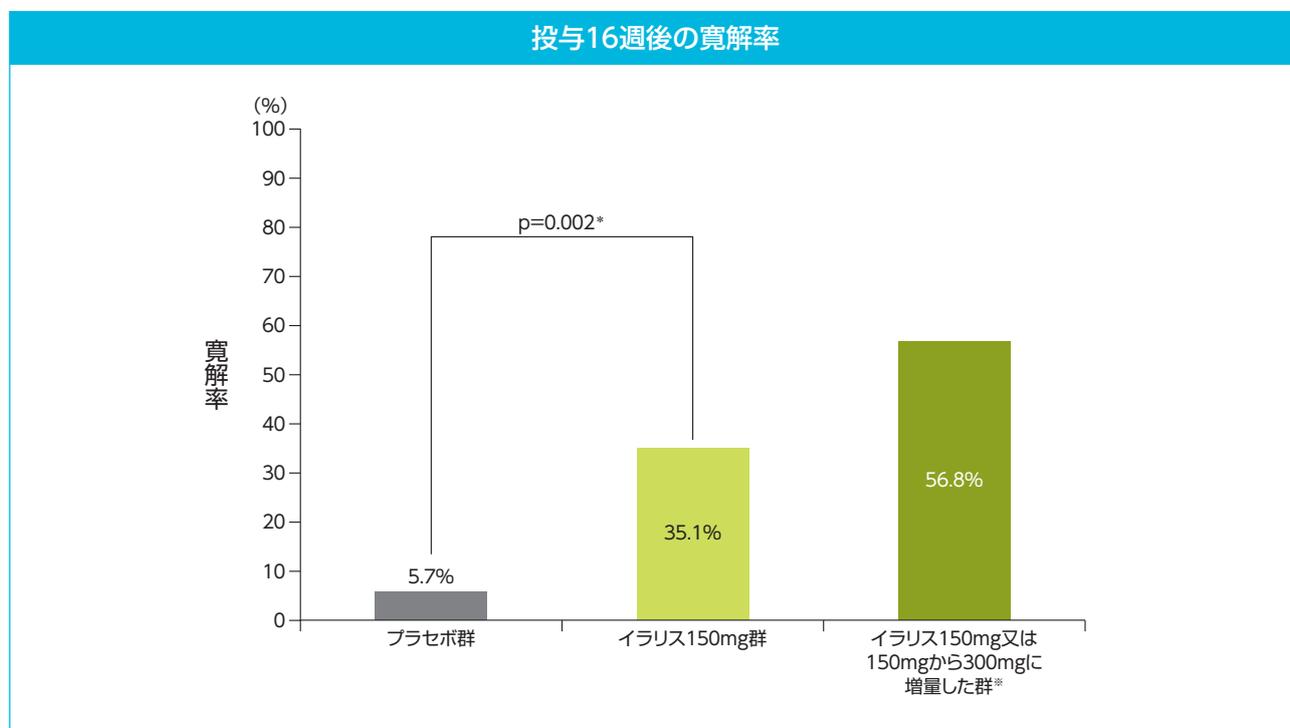
※：医師による全般評価が軽微以下 ※※：CRP(標準化されたCRP) 10mg/L以下

*：階層的検定手順に基づき、疾患別に投与群とベースライン値を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果、有意水準0.025(片側)で有意

4) 探索的評価項目：

- ・寛解率に対する探索的解析

イラリス150mg又は150mgから300mgに増量した群の寛解率は56.8% (21/37例)であった。

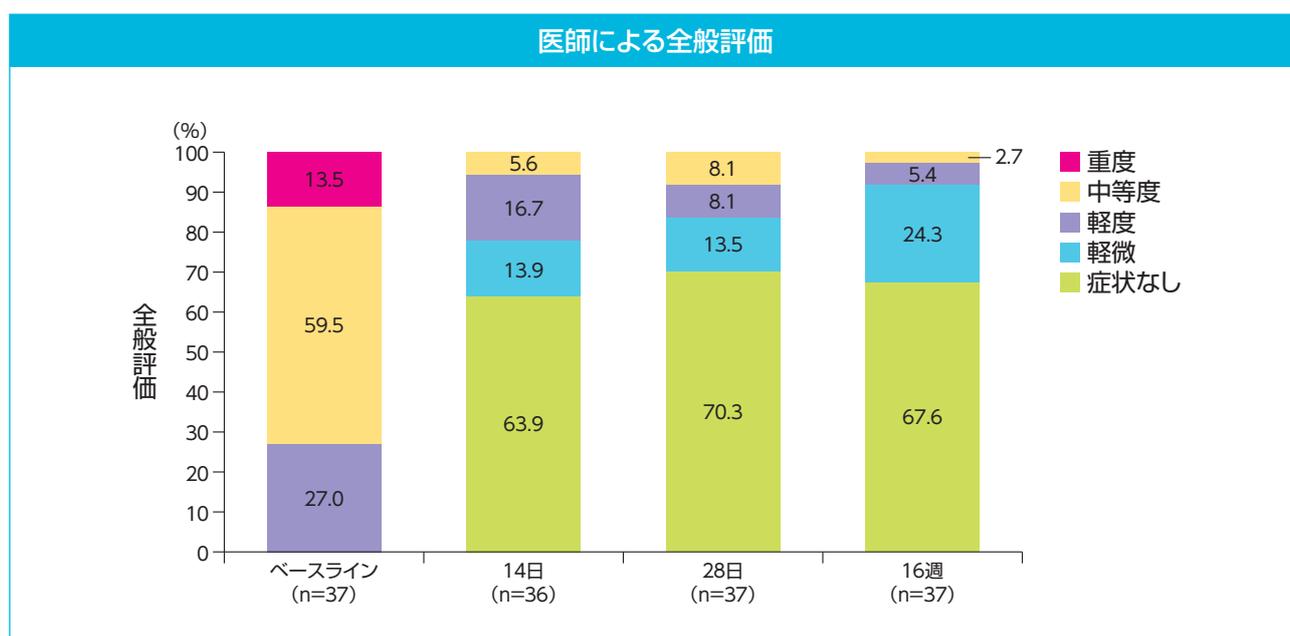


* : Fisher's exact 検定に基づき解析した結果、有意水準0.025(片側)で有意

※ : 28日以前に盲検下にて150mgから300mgに増量し、29日にindex flareの寛解が得られ、Day 29以降も再燃しなかった患者。

- ・医師による全般評価

イラリス150mgで投与開始した患者におけるベースラインの医師による全般評価は軽度10例(27.0%)、中等度22例(59.5%)、重度5例(13.5%)であった。イラリス投与後、14日で軽微以下の患者の割合が77.8%となり(症状なし23例、軽微5例)、16週においては91.9%(症状なし25例、軽微9例)であった。



5) 安全性

SAF(安全性解析対象集団)のうちランダム化群で二重盲検期に発現した有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は以下の通りであった。

HIDSの有害事象の要約(N2301試験：16週, SAF)

	再燃なし		再燃あり			イラリスを投与した患者 N=68 n(%)
	150mg q4w N=18 n(%)	プラセボ N=4 n(%)	150mg q4w →300mg q4w N=19 n(%)	プラセボ →150mg q4w N=19 n(%)	プラセボ →150mg q4w →300mg q4w N=12 n(%)	
有害事象	14(77.8)	4(100.0)	17(89.5)	17(89.5)	11(91.7)	59(86.8)
副作用	5(27.8)	1(25.0)	7(36.8)	3(15.8)	6(50.0)	21(30.9)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	2(50.0)	3(15.8)	3(15.8)	2(16.7)	8(11.8)
投与中止に至った有害事象	0(0.0)	1(25.0)	1(5.3)	0(0.0)	1(8.3)	2(2.9)

イラリス150mg群の有害事象は77.8%(14/18例)にみられ、主なものは耳痛、発熱、鼻咽頭炎及び胃腸炎が各2件(11.1%)等であった。

プラセボ群の有害事象は100.0%(4/4例)にみられ、主なものは腹痛2件(50.0%)、発熱、注射部位疼痛及び感染性下痢が各1件(25.0%)等であった。

イラリス150mgから300mgに増量した群の有害事象は89.5%(17/19例)にみられ、主なものは注射部位反応4件(21.1%)、下痢及び頭痛が各3件(15.8%)等であった。

プラセボからイラリス150mgに変更した群の有害事象は89.5%(17/19例)にみられ、主なものは発熱7件(36.8%)、口腔咽頭炎3件(15.8%)等であった。

プラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群の有害事象は91.7%(11/12例)にみられ、主なものは発熱及び頭痛が各5件(41.7%)、上腹部痛及び関節痛が各4件(33.3%)等であった。

イラリスを投与した患者全体の有害事象は86.8%(59/68例)にみられ、主なものは頭痛12件(17.6%)、下痢及び口腔咽頭痛が各8件(11.8%)、腹痛、鼻咽頭炎、関節痛及び咳が各7件(10.3%)等であった。

重篤な有害事象は、イラリス150mgから300mgに増量した群3例(自殺企図、自傷行動等)、プラセボからイラリス150mgに変更した群に3例(肺炎2例、腹痛1例)、プラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群2例(痙攣発作、咽頭炎、結膜炎各1件等)が報告されたが、薬剤との関連はいずれも否定された。

投与中止に至った有害事象は、イラリス150mgから300mgに増量した群1例(心膜炎)、プラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群1例(高IgD症候群)が報告されたが、薬剤との関連はいずれも否定された。プラセボ群の1例は好中球減少症であった。

コルヒチン抵抗性家族性地中海熱(crFMF)

1) 患者背景

項目		150mg群(n=31)	プラセボ群(n=32)
年齢(歳)		22.5±15.0	21.8±13.4
性別	男性	17(54.8)	17(53.1)
	女性	14(45.2)	15(46.9)
体重(kg)		55.4±27.5	56.7±22.4
人種	白人	27(87.1)	27(84.4)
	アジア人	0(0.0)	1(3.1)
	その他	4(12.9)	4(12.5)
遺伝子変異#	あり	31(100.0)	32(100.0)
	なし	0(0.0)	0(0.0)
罹病期間(年)		17.1±11.2*	15.1±8.7**
1年あたりの再燃回数(回)		27.9±30.3	20.5±13.2
CRP(mg/L)		163.9±134.8	118.2±112.7
血清アミロイドA(mg/L)		1684.8±2570.4	865.4±1018.3
医師による全般評価	症状なし	0(0.0)	0(0.0)
	軽微	0(0.0)	0(0.0)
	軽度	3(9.7)	6(18.8)
	中等度	17(54.8)	19(59.4)
	重度	11(35.5)	7(21.9)

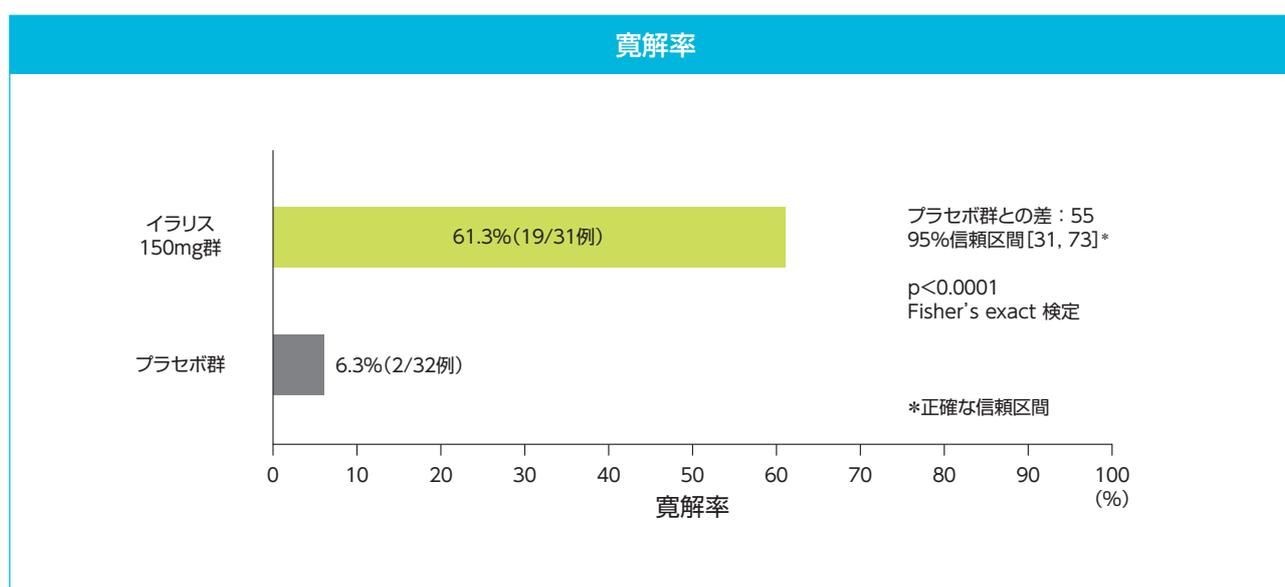
* : n=29 ** : n=31

平均値±SD

: 全症例がMEFV遺伝子変異を有しており、最もよくみられた変異はexon 10のM694V(85.7%)、M694I(11.1%)、M680IGA(6.3%)であった。

2) 主要評価項目：寛解率(投与16週後)

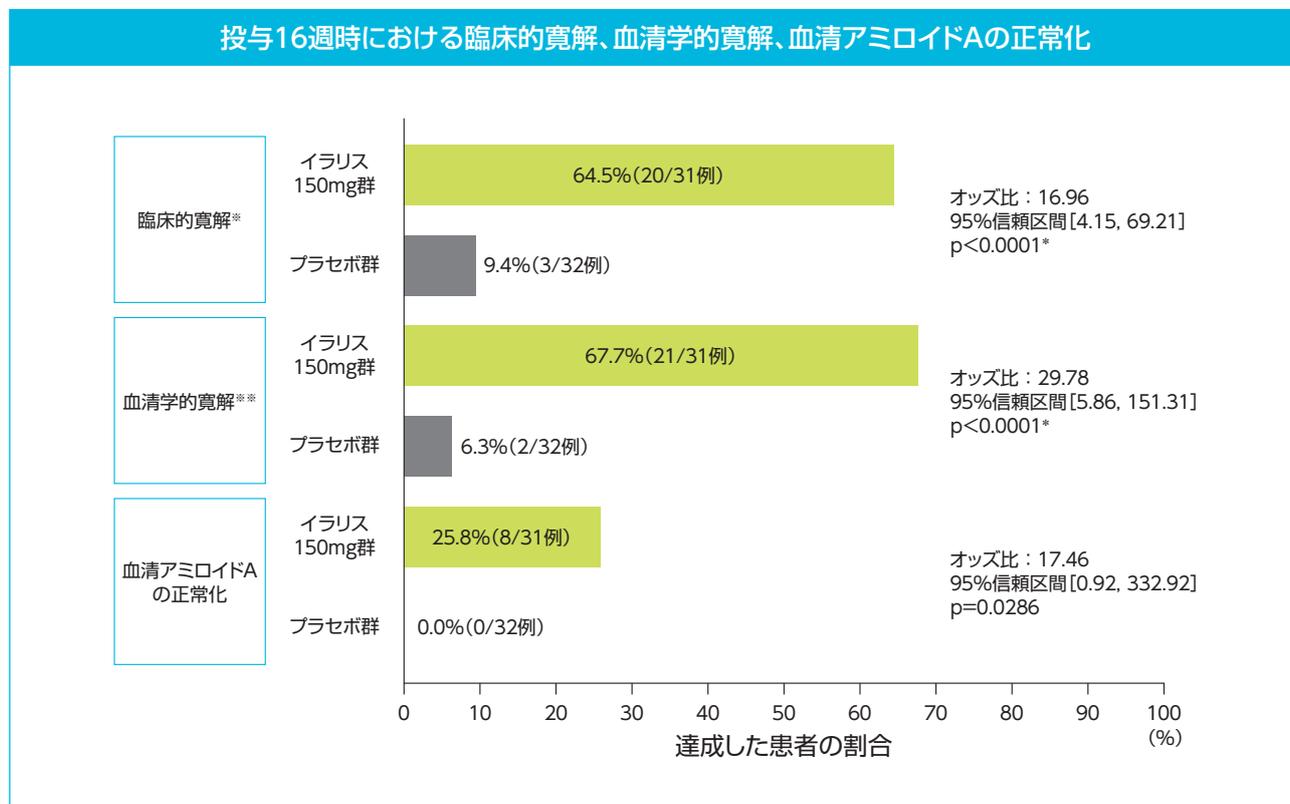
コルヒチン抵抗性家族性地中海熱において、主要評価項目である寛解率についてプラセボに対するイラリスの優越性が確認された(Fisher's exact検定、 $p<0.0001$)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボからイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

3) 副次評価項目：投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解、血清アミロイドAの正常化

投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解の達成率は、イラリスがプラセボと比較して有意に高い達成率を示した(下図参照)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボからイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

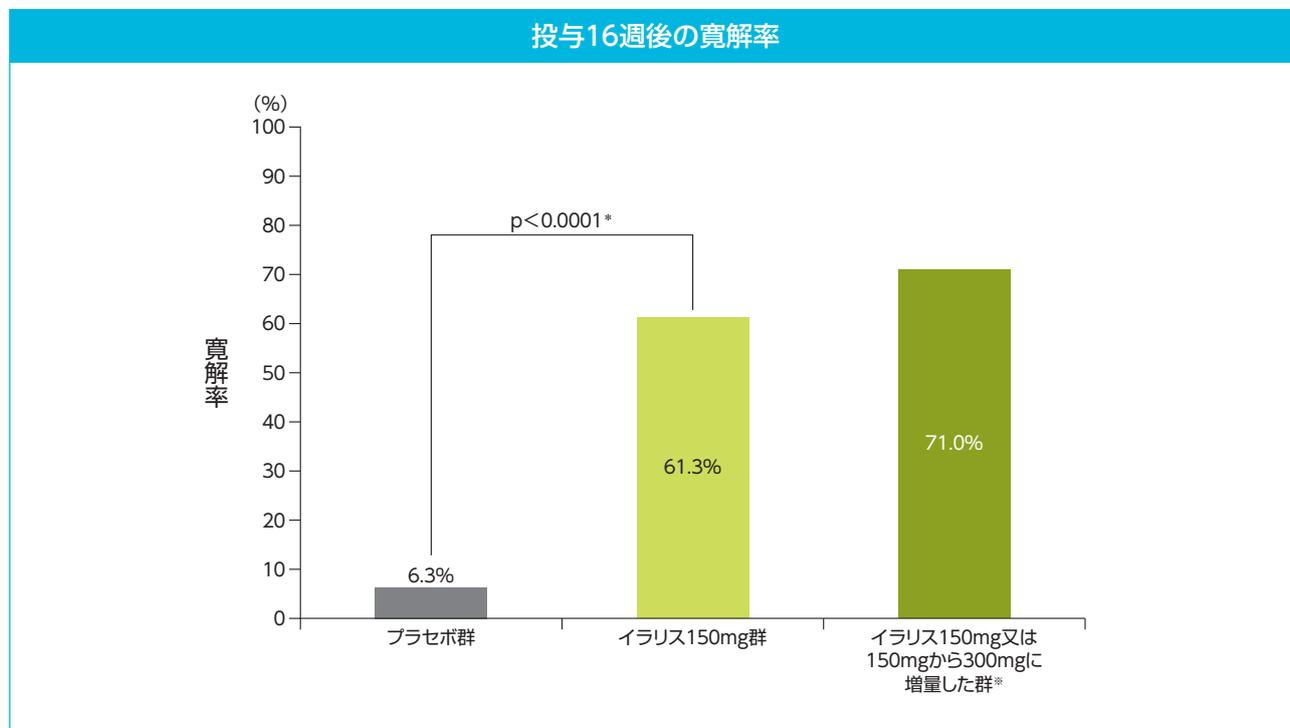
※：医師による全般評価が軽微以下 ※※：CRP(標準化されたCRP) 10mg/L以下

*：階層的検定手順に基づき、疾患別に投与群とベースライン値を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果、有意水準0.025(片側)で有意

4) 探索的評価項目：

- ・寛解率に対する探索的解析

イラリス150mg又は150mgから300mgに増量した群の寛解率は71.0% (22/31例)であった。

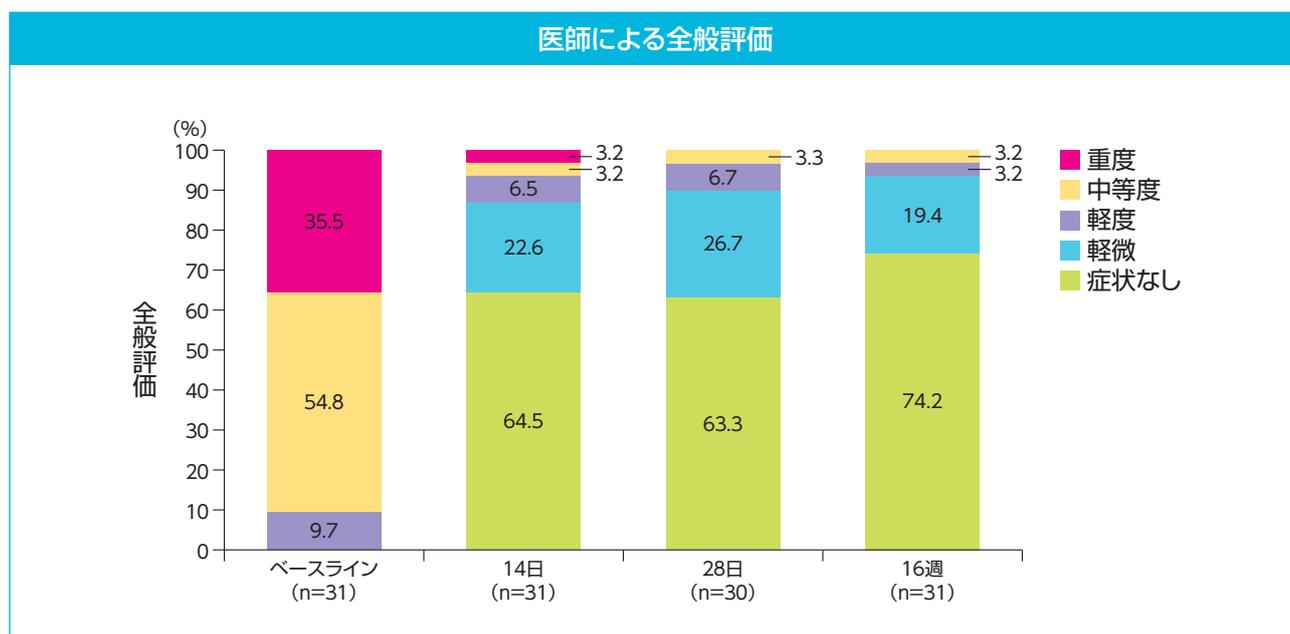


* : Fisher's exact 検定に基づき解析した結果、有意水準0.025(片側)で有意

※ : 28日以前に盲検下にて150mgから300mgに増量し、29日にindex flareの寛解が得られ、Day 29以降も再燃しなかった患者。

- ・医師による全般評価

イラリス150mgで投与開始した患者におけるベースラインの医師による全般評価は軽度3例(9.7%)、中等度17例(54.8%)、重度11例(35.5%)であった。イラリス投与後、14日で軽微以下の患者の割合が87.1%となり(症状なし20例、軽微7例)、16週においては93.5%(症状なし23例、軽微6例)であった。



5) 安全性

SAF (安全性解析対象集団)のうちランダム化群で二重盲検期に発現した有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は以下の通りであった。

crFMFの有害事象の要約(N2301試験：16週, SAF)

	再燃なし		再燃あり			イラリスを投与した患者 N=58 n(%)
	150mg q4w N=21 n(%)	プラセボ N=5 n(%)	150mg q4w →300mg q4w N=10 n(%)	プラセボ →150mg q4w N=22 n(%)	プラセボ →150mg q4w →300mg q4w N=5 n(%)	
有害事象	16(76.2)	4(80.0)	9(90.0)	17(77.3)	5(100.0)	47(81.0)
副作用	7(33.3)	1(20.0)	1(10.0)	9(40.9)	2(40.0)	19(32.8)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	2(9.5)	1(20.0)	0(0.0)	3(13.6)	0(0.0)	5(8.6)
投与中止に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

イラリス150mg群の有害事象は76.2%(16/21例)にみられ、主なものは鼻咽頭炎5件(23.8%)、注射部位反応4件(19.0%)、下痢、腹痛及び頭痛が各2件(9.5%)等であった。

プラセボ群の有害事象は80.0%(4/5例)にみられ、主なものはFMF及び四肢の疼痛が各2件(40.0%)、上腹部痛、発熱及びインフルエンザが各1件(4.8%)等であった。

イラリス150mgから300mgに増量した群の有害事象は90.0%(9/10例)にみられ、主なものはFMF及び扁桃腺炎が各2件(20.0%)、下痢、上腹部痛、食道炎及び注射部位反応が各1件(10.0%)等であった。

プラセボからイラリス150mgに変更した群の有害事象は77.3%(17/22例)にみられ、主なものはFMF 8件(36.4%)、注射部位反応及び頭痛が各3件(13.6%)、インフルエンザ様疾患、発熱、上気道感染症及び発疹が各2件(9.1%)等であった。

プラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群の有害事象は100.0%(5/5例)にみられ、主なものは下痢及び腹痛が各3件(60.0%)、非心臓性胸痛及び口腔咽頭痛が各2件(40.0%)等であった。

イラリスを投与した患者全体の有害事象は81.0%(47/58例)にみられ、主なものはFMF 13件(22.4%)、注射部位反応8件(13.8%)、下痢7件(12.1%)、腹痛、鼻咽頭炎及び頭痛が各6件(10.3%)等であった。

重篤な副作用はイラリス150mg群1例(肉芽腫性肝疾患)、プラセボからイラリス150mgに変更した群で1例(咽頭扁桃炎)、プラセボ群1例(異型肺炎)が報告された。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では6mg/kg、体重40kgを超える患者では450mgとする。

〈TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では4mg/kg、体重40kgを超える患者では300mgとする。

(2) 投与中断/投与頻度低減期(エポック3)

試験デザイン

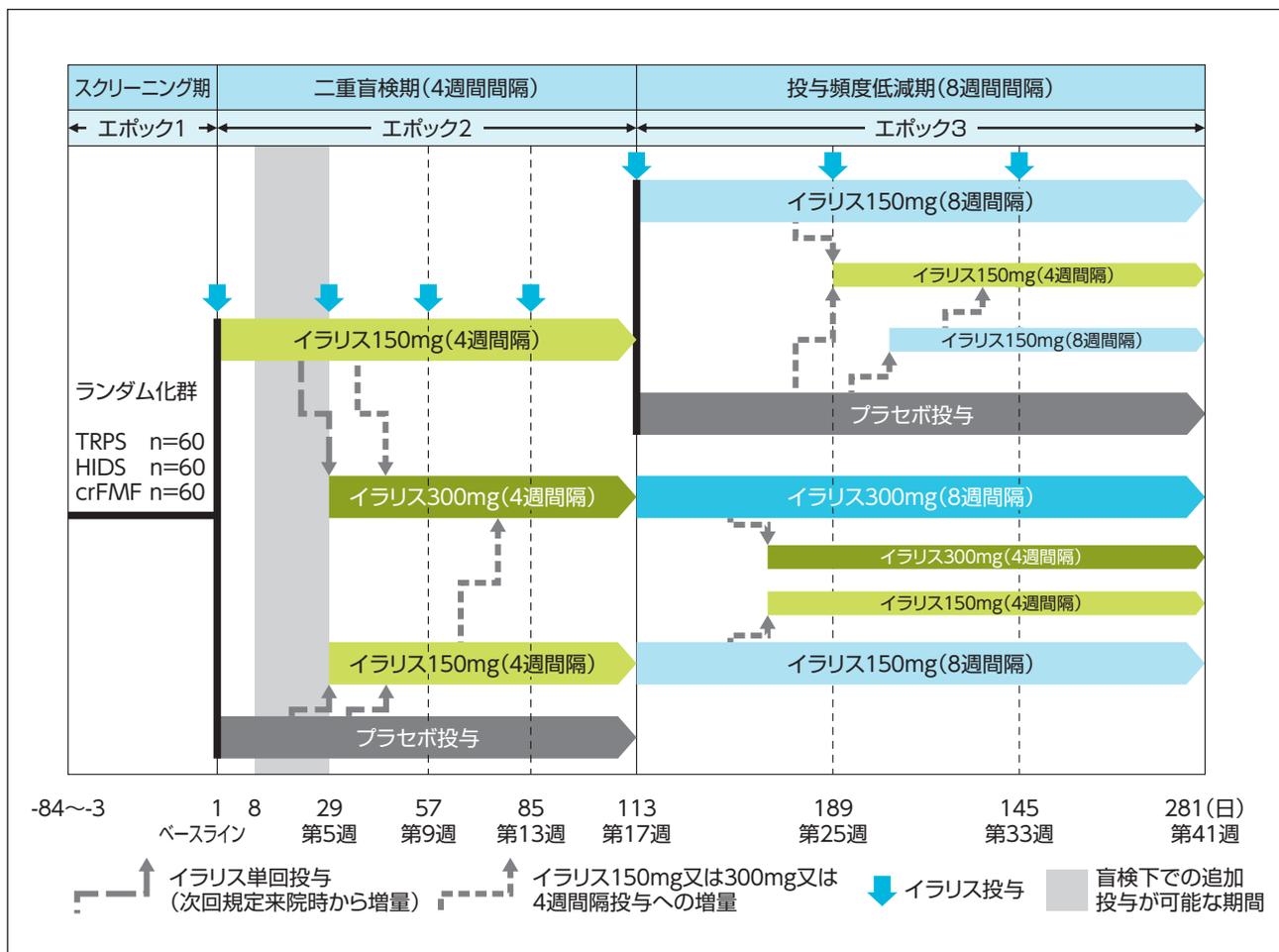
- 目的 35頁参照
- 対象 二重盲検期のイラリス150mg投与群でindex flareの寛解が得られ、再燃を認めることなく二重盲検期を終了した患者(TRAPS：9例、HIDS：13例、crFMF：19例)
- 投与方法

イラリス150mg 4週間隔投与でindex flareの寛解が得られ、再燃を認めることなく二重盲検期を終了した患者(以下、イラリス寛解例)を、1：1の比でイラリス150mg 8週間隔投与群(以下、150mg q8w群)又はプラセボ群のいずれかに再割り付けし、二重盲検下でイラリスを投与した。再割付け後に、再燃を認めた患者は、以下のとおり非盲検投与への切替え(増量)を可とした。

 - プラセボ群に再割付けされ、8週間以下の期間内に再燃を認めた場合は、イラリス150mgの4週間隔非盲検投与へ切り替えた。
 - プラセボ群に再割り付けされ、8週間を超える期間内に再燃を認めた場合は、イラリス150mgの8週間隔非盲検投与へ切り替えた。
 - イラリス150mgの8週間隔投与群に再割り付けされ、再燃を認めた場合は、イラリス150mgの4週間隔投与に戻した。

二重盲検期に盲検下で追加投与又は非盲検投与へ切り替えた患者は、追加投与又は切り替えた(増量した)用量(150mg又は300mg)を維持しながら、非盲検下で8週間隔投与に変更した。再燃を認めた場合、4週間隔投与への変更を可とした。

試験スケジュール



■ **評価項目** 主要評価項目：エポック2参照(36頁)

副次評価項目：投与40週の寛解率

■ **解析計画** 効果の持続を評価するため、副次評価項目は、再ランダム化時の投与群別(150mg 8週間隔群又はプラセボ群)に集計した。有効性は、Fisher's exact検定に基づき解析し、有意水準0.025(片側)で有意とした。閉検定手順に基づき、TRAPSのみプラセボに対するイラリスの優越性を検証した。

■ **判定基準** 寛解の定義

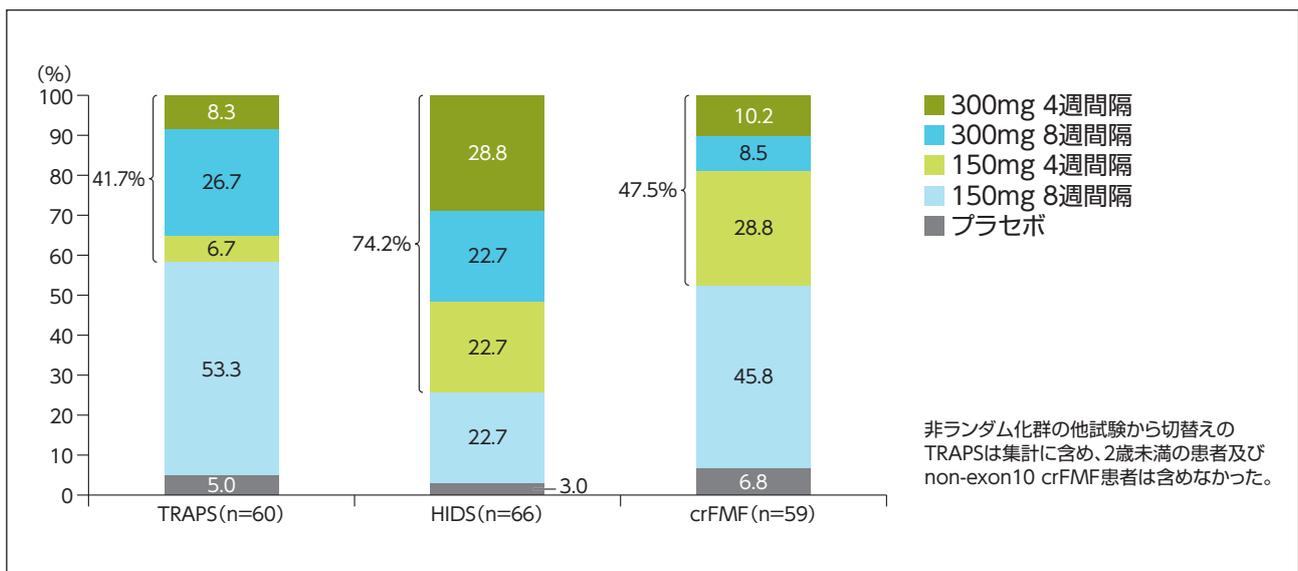
二重盲検期のイラリス寛解例が、投与中断・投与頻度低減期でイラリス8週間隔投与に変更後、投与40週後まで再燃が認められなかった場合

再燃の定義

- 臨床的再燃：医師による全般評価が軽度以上
- 血清学的再燃：CRP 30mg/L以上

1) 用法用量の内訳(試験終了時の投与量及び投与間隔)

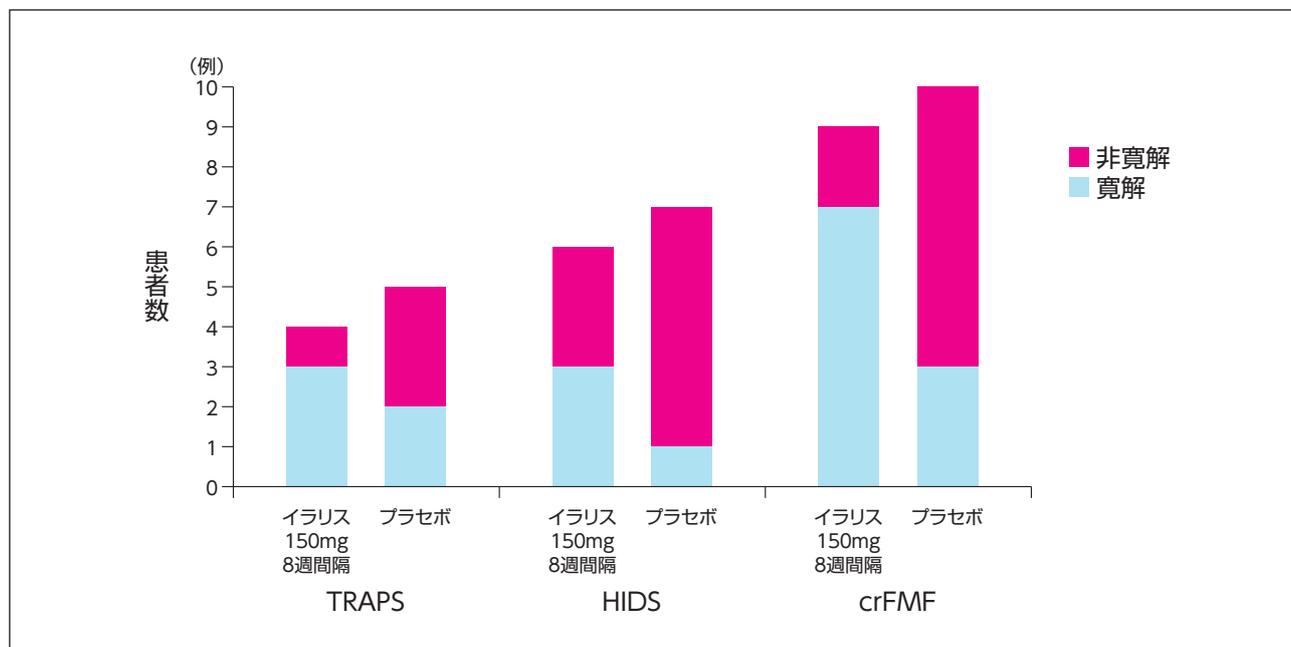
TRAPS、crFMFでは約半数、HIDSでは大半が疾患活動性をコントロールするために150mg 8週間隔より高い用法用量を要した。



2) 主要評価項目：エポック2参照

3) 副次評価項目：投与40週の寛解率

- いずれの疾患でも、患者数は少なかった。患者数は少ないため、結果の解釈には留意が必要である。
- 寛解が維持できた患者の割合は、プラセボ群に比べ150mg 8週間隔群で多かったものの、投与群間で有意差はみられなかった (TRAPSのみ事前に設定した閉手順にしたがい検定 ($p=0.3571$ 、Fisher's exact検定)、HIDSとcrFMFは参考)。



4) 安全性

① TRAPS

副作用発現率は、イラリス投与群で20.5% (8/39例) であり、プラセボ継続群 (3例) では認められなかった。主な副作用は、好中球減少症、無力症、及び頭痛 (各5.1%、2件) 等であった。

本試験において投与中止/投与頻度低減期の死亡例はなかった。投与中止に至った副作用は57例中1例 (好中球減少症) にみられた。重篤な有害事象は発現しなかった。

② HIDS

副作用発現率は、イラリス投与群で21.9% (14/64例) にみられ、主な副作用は、発熱 (4.7%、3件)、腹痛、上腹部痛、口腔内潰瘍形成、無力症、注射部位反応、鼻咽頭炎、筋肉痛、及び頭痛 (各3.1%、2件) 等であった。プラセボ継続群の副作用発現頻度は50.0% (1/2例) に肺炎がみられた。

本試験において投与中止/投与頻度低減期の死亡例はなかった。また、投与中止に至った副作用はみられなかった。投与中止/投与頻度低減期の重篤な副作用発現率は、イラリス投与群で1.6% (1/64例) であり、肉芽腫性酒さであった。プラセボ継続群では50.0% (1/2例) であり肺炎1件であった。

③ crFMF

副作用発現率は、イラリス投与群で23.6% (13/55例) であり、主な副作用は注射部位反応 (9.1%、5件)、上気道感染 (3.6%、2件) 等であった。プラセボ継続群 (3例) では認められなかった。

本試験において投与中止/投与頻度低減期の死亡例はなかった。また、投与中止に至った副作用はみられず、重篤な副作用もみられなかった。

SJIA (全身型若年性特発性関節炎)

1. 国内臨床試験(第Ⅲ相/G1301試験)¹³⁾

13) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(G1301)(承認時評価資料)

(1) 試験デザイン

目的 主要目的として以下を評価する。

- 8週時点のAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合を指標として、イラリスの有効性を評価する。
- 28週時点でイラリスの投与により副腎皮質ステロイド薬(以下ステロイド薬)を減量できた患者の割合を評価する。

評価項目 (1) 有効性

1) 主要評価項目：

- 8週時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合
- 28週時点で経口ステロイド薬を減量できた患者の割合

2) 副次評価項目：

- Adapted ACR Pediatric反応基準(30/50/70/90/100の達成)を達成した患者数及び割合
- 再燃が認められた患者数及び割合
- 疾患非活動性の定義に該当した患者数及び割合
- 経口ステロイド薬を減量できた患者数及び割合

(2) 安全性

(3) 薬物動態／薬力学

試験方法 非盲検、非対照、多施設共同試験

対象 下記の条件を満たすSJIA患者

- スクリーニング時点で2歳以上20歳未満の男女
- 治験組入時の3ヵ月以上前に国際リウマチ学会(ILAR)の基準でSJIAと診断され、発症時の年齢が16歳未満
- 治験組入時に、疾患活動性の基準(2関節以上の活動性関節炎、初回投与前1週間以内の発熱：38℃超が1日以上、CRP 30mg/L超)をすべて満たす

目標症例数：約20例、評価例数：19例

投与方法 イラリス4mg/kgを4週間隔で皮下投与した。イラリスの投与1回あたりの最大用量は300mgとした。なお、8週以降は経口ステロイド薬の減量を認めた。

経口ステロイド薬漸減の手順は以下のとおりとした。

- 0.1mg/kg/日を超える経口プレドニゾロン(又は等価量のステロイド薬)を使用している場合は1週間につき0.1mg/kgずつ漸減した。
- 0.1mg/kg/日の経口プレドニゾロン(又は等価量のステロイド薬)を使用している場合は0.05mg/kg/日に漸減して1週間投与した。その後、0.05mg/kgの48時間毎の投与に変更して2週間投与した後投与を中止した。

4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 全身型若年性特発性関節炎

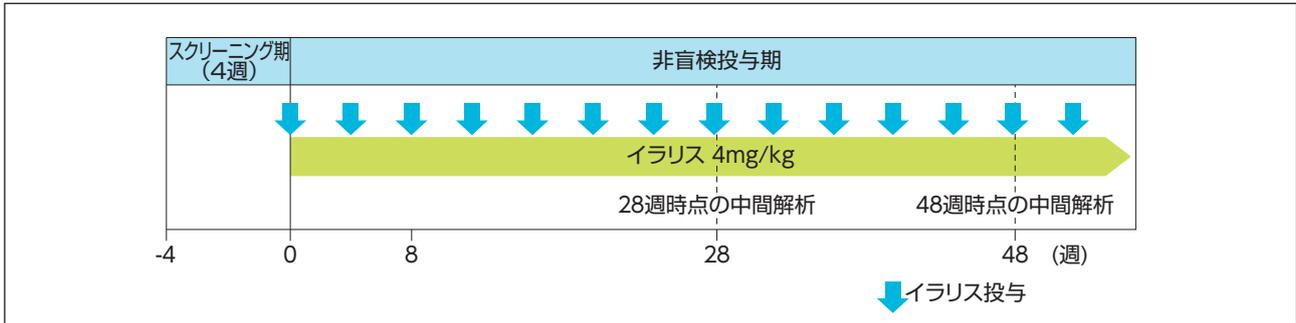
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈全身型若年性特発性関節炎〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

■試験スケジュール



■解析計画 有効性、安全性ともイラリスが1回以上投与されたすべての患者を対象とした。本試験は患者数が少ないため、記述的に有効性の結果を提示し、統計的モデルに基づく解析及び仮説検定は行わなかった。本試験では、2回の中間解析(28週時点及び48週時点)を計画した。

■判定基準

<Adapted ACR Pediatric反応基準>

■Adapted ACR Pediatric 30、50、70、90、100の判定で評価されるコンポーネント

1. 医師による疾患活動性の全般的評価：0mm(=疾患活動性なし)～100mm(=極めて重度の疾患活動性)の100mm VASにより評価
2. 保護者又は患者(適切な年齢)による患者の健康状態の全般的評価：0mm(=非常に良い)～100mm(=非常に悪い)をCHAQに含まれる100mm VASにより評価
3. CHAQを用いたDisability score
4. 活動性関節炎がみられる関節数(ACRの定義では、関節の腫脹がみられるもの、腫脹がない場合は変形が原因でない運動時の疼痛又は圧痛のいずれかを伴う動作制限がみられるものを活動性関節炎と定義)
5. 動作制限がみられる関節数
6. 炎症マーカーの臨床検査値：CRP(mg/L)
7. 過去1週間にSJIAによる発熱がない(体温38°C以下)

Adapted ACR Pediatric 30、50、70、90、100は、上記1～6のうち3項目以上がベースラインからそれぞれ30%以上、50%以上、70%以上、90%以上、100%改善し、かつ過去1週間に発熱がなく(上記7)、上記1～6のうち30%を超えて悪化した項目が1項目以下である場合をさす。

<疾患非活動性の定義>

■疾患非活動性(以下の基準をすべて満たすもの)

- ◆活動性関節炎がみられる関節がない
- ◆発熱がない(体温38°C以下)
- ◆JIAに起因するリウマトイド疹、漿膜炎、脾腫大、肝腫大及び全身性リンパ節腫脹がない
- ◆CRPが正常
- ◆医師による疾患活動性の全般的評価のスコアが10mm以下

G1301試験では、上記の基準に「持続的な朝のこばりが15分以下である」を追加した新たな疾患非活動性の定義でも評価した。

<再燃>

■再燃(以下のいずれか1つ以上を満たすもの)

1. 2日以上連続で持続するSJIAに関連する(感染によるものでない)発熱(体温38°C超)の再発
2. JIAのフレア基準による再燃(以下のすべての基準を満たすこと)
 - ◆Adapted ACR Pediatric反応基準1～6のうち3項目以上が30%以上悪化
 - ◆Adapted ACR Pediatric反応基準1～6のうち30%以上改善した項目が1項目以下
 - ・3つの反応基準の1つとして治験担当医師又は保護者による全般的評価を用いる場合は、20mm以上の悪化がみられる必要がある。
 - ・3つの反応基準の1つとして活動性関節炎がみられる関節数又は動作制限がみられる関節数を用いる場合は、2関節以上の悪化がみられる必要がある。
 - ・再燃の判定にCRPを使用する場合は、CRPが30mg/Lを超えている必要がある。

(2)患者背景

項目		n=19
年齢(歳)	< 4歳	2 (10.5)
	4~< 6歳	1 (5.3)
	6~<12歳	10 (52.6)
	12~<20歳	6 (31.6)
	平均値(S.D.)	9.9 (4.47)
性別	男性	6 (31.6)
	女性	13 (68.4)
体重(kg)	平均値(S.D.)	31.74 (13.430)
BMI(kg/m ²)	平均値(S.D.)	19.59 (3.628)
体温(°C)	平均値(S.D.)	37.86 (1.259)
SJIAの罹病期間(日)	平均値(S.D.)	2243.7 (1622.29)
ベースラインのCRP(mg/L)	平均値(S.D.)	357.79 (359.408)
ベースラインの経口プレドニゾン (又は等価量のステロイド薬)の用量(mg/kg/日)	>0~≤0.4mg/kg/日	14 (73.7)
	>0.4mg/kg/日	5 (26.3)
	平均値(S.D.)	0.309(0.2568)
医師による疾患活動性の全般的評価(VAS)(mm)	平均値(S.D.)	67.5 (26.90)
保護者又は患者による健康状態の全般的評価(VAS)(mm)	平均値(S.D.)	79.5 (22.84)
活動性関節炎がみられる関節数	平均値(S.D.)	6.3 (7.87)
動作制限がみられる関節数	平均値(S.D.)	4.4 (4.65)
トシリズマブ使用歴	有	15 (78.9)
	無	4 (21.1)

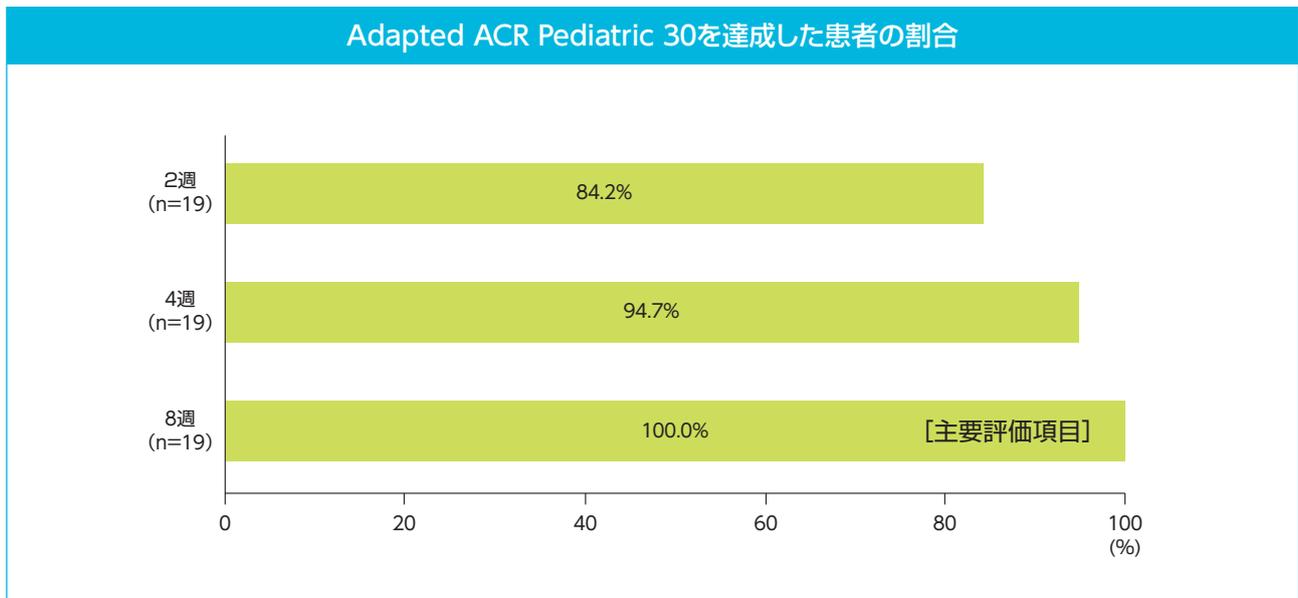
CRP値は、0~10mg/Lの正常範囲に対応させ標準化した。

n(%)又は平均値(S.D.)

(3) 主要評価項目：8週時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合

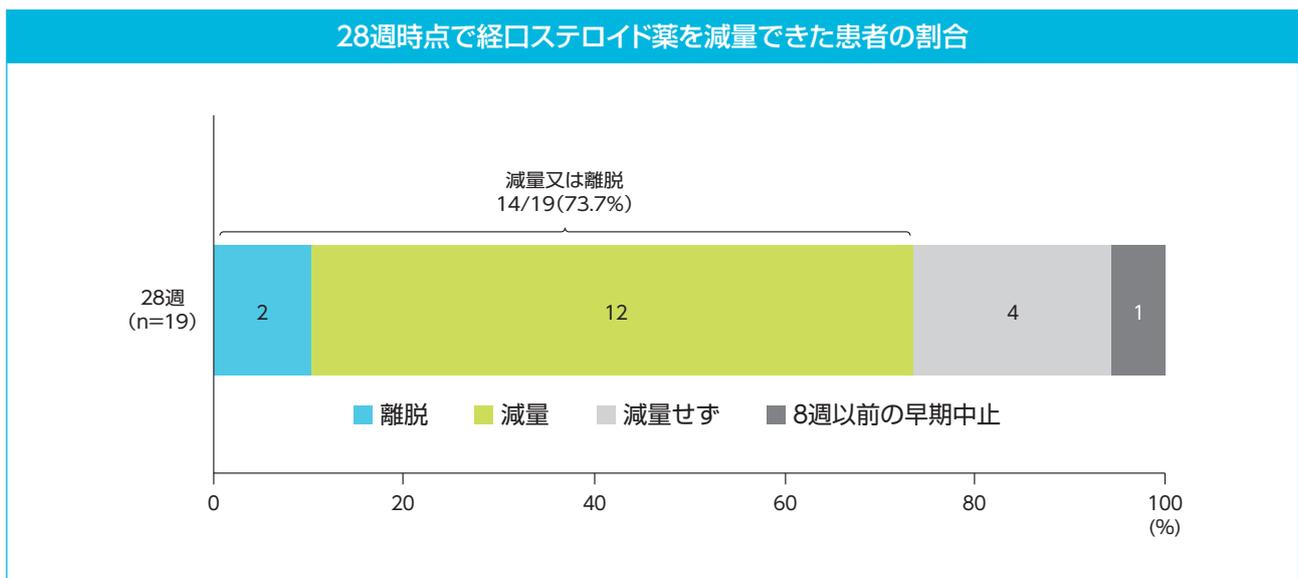
Adapted ACR Pediatric 30を達成した患者は、2週時点で19例中16例(84.2%)、4週時点で19例中18例(94.7%)であり、8週時点で19例全例(100%)が達成した。なお、19例中4例がベースラインから8週までの間に、SJIAの再燃又は悪化により、経口ステロイド薬を増量又は静注ステロイド薬の使用、あるいはその両方を行った*。

*いずれも治験実施計画書からの逸脱として報告された。



(4) 主要評価項目：28週時点で経口ステロイド薬を減量できた患者の割合

経口ステロイド薬の減量は8週時点から開始できるとされた。28週時点で経口ステロイド薬を減量又は離脱できた患者は、19例中14例(73.7%)であった。



経口ステロイド薬を減量できた患者: Adapted ACR Pediatric 30を維持し、かつ以下のいずれかに該当するもの。

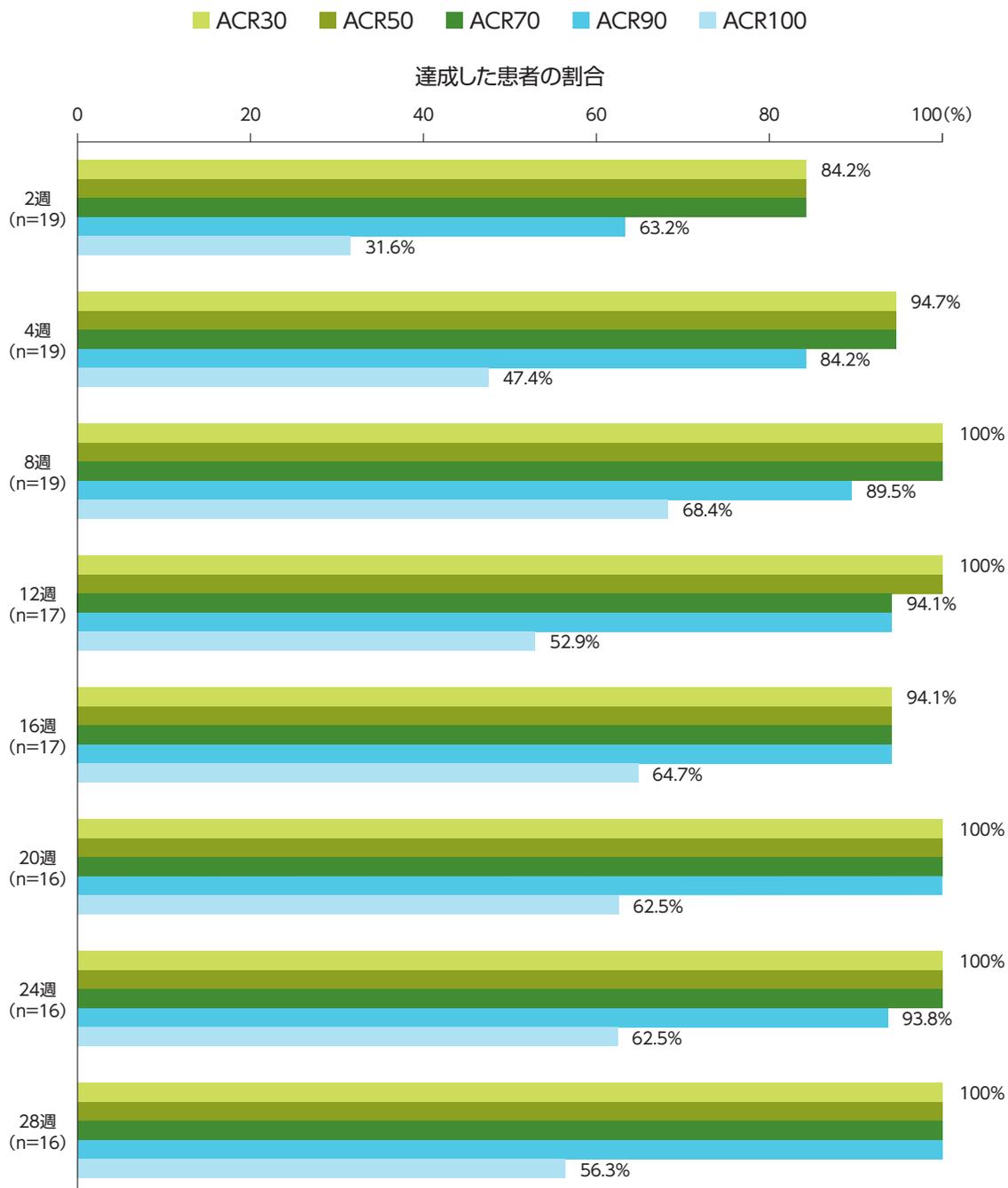
- ・ベースラインの投与量が0.8mg/kg/日超の場合、0.5mg/kg/日以下へ減量
- ・ベースラインの投与量が0.5mg/kg/日以上0.8mg/kg/日以下の場合、ベースラインからの減量が0.3mg/kg/日以上
- ・ベースラインの投与量にかかわらず0.2mg/kg/日以下に減量
- ・ベースラインの投与量が0.2mg/kg/日以下の場合、ベースラインからの減量

8週以前の早期中止例は、経口ステロイド薬を減量できなかった患者(減量せず)とみなした。欠測の場合、8週以降の最後に観察された値で補完した。

(5) 副次評価項目：28週までにAdapted ACR Pediatric反応基準を達成した患者の割合

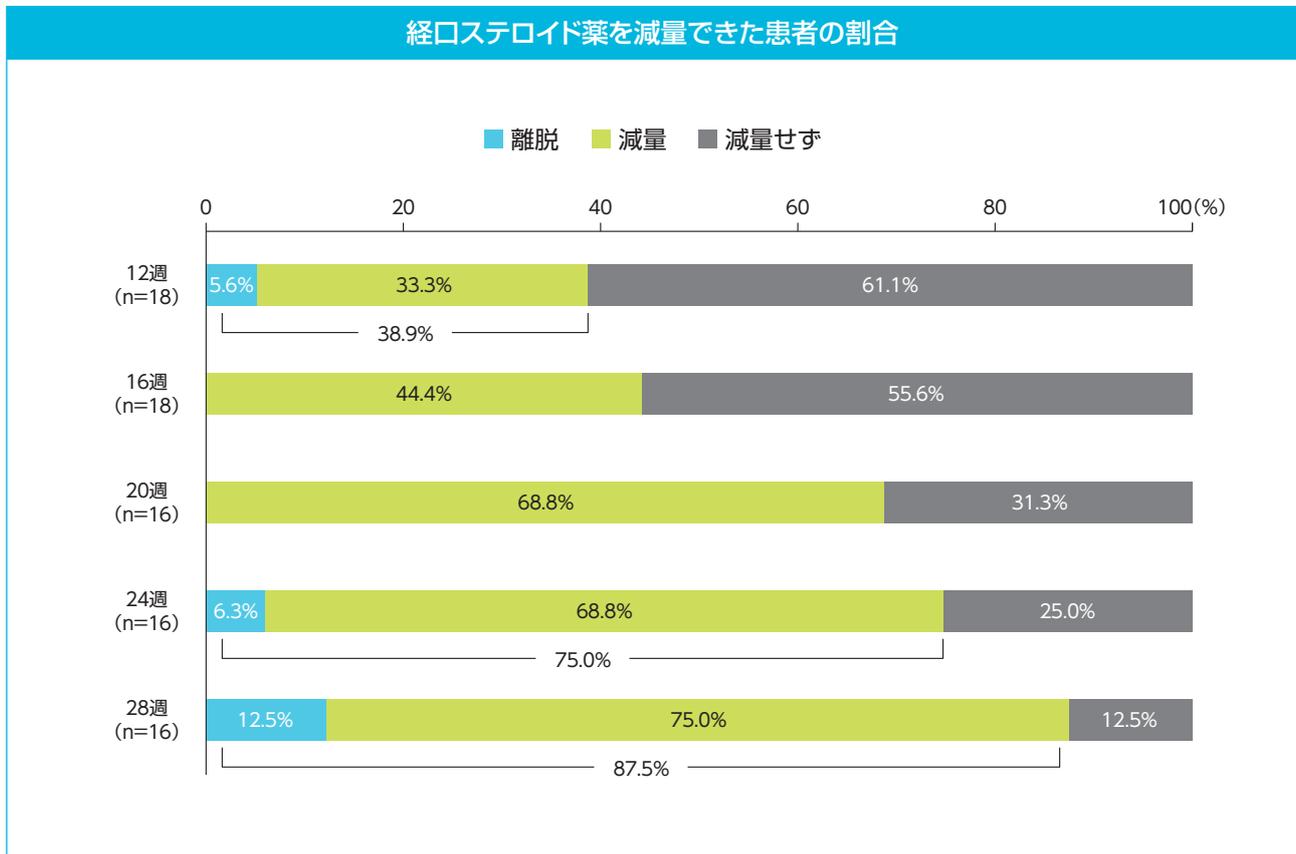
Adapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合は、8週以降28週時点まで、16週時点の17例中16例(94.1%)を除き100%であった(8週：19例中19例、12週：17例中17例、20、24、28週：16例中16例)。Adapted ACR Pediatric 100を達成した患者の割合は、2週時点で19例中6例(31.6%)、4週時点で19例中9例(47.4%)であり、8週(19例中13例、68.4%)以降28週(16例中9例、56.3%)まで50~60%で推移した。

Adapted ACR Pediatric反応基準を達成した患者の割合の推移



(6) 副次評価項目：経口ステロイド薬を減量できた患者数及び割合

経口ステロイド薬を減量又は離脱できた患者の割合は、経口ステロイド薬の減量を開始できる8週以降、12週時点で18例中7例(38.9%)、16週時点で18例中8例(44.4%)であり、その後28週(16例中14例、87.5%)まで経時的に増加した。



経口ステロイド薬を減量できた患者の定義については56頁を参照。8週以前の早期中止例は減量できなかった患者(減量せず)とみなした。

(7) 副次評価項目：疾患非活動性の定義に該当した患者数及び割合

疾患非活動性の基準に該当した患者は、4週及び8週時点で19例中12例(63.2%)、12週時点で17例中12例(70.6%)、28週時点で16例中12例(75.0%)であった。

(8) 副次評価項目：再燃が認められた患者数及び割合

28週までに再燃の基準に合致した患者は、19例中3例であった。

(9) 安全性

副作用は19例中13例(68.4%)に認められた。主な副作用は注射部位反応3例(15.8%)等であった。本試験において死亡例は報告されなかった。重篤な副作用は胃腸炎、貪食細胞性組織球症、発熱、咽頭炎、エプスタイン・バーウイルス感染(各1例)であった。投与中止に至った副作用はみられなかった。

2. 海外臨床試験

①全身型若年性特発性関節炎(第Ⅲ相/G2305試験)<海外データ>^{14,16)}

14) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(G2305)(承認時評価資料)

16) Ruperto, N. et al.: N. Engl. J. Med. 367(25), 2396, 2012

(本論文の著者のうち2名はノバルティスの社員である。本試験にノバルティスは資金の提供を行った。)

(1)試験デザイン

■ **目的** SJIA患者に対するイラリスの有効性及び安全性をプラセボを対照として検討する。

■ **評価項目** (1)有効性

1)主要評価項目：15日時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合

2)副次評価項目：

● 15日時点でAdapted ACR Pediatric 50/70/90/100を達成した患者の割合

● 29日時点でAdapted ACR Pediatric 30/50/70/90/100を達成した患者の割合

(2)安全性/忍容性

■ **試験方法** ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、多施設共同試験

■ **対象** 下記の条件を満たすSJIA患者

● 2歳以上20歳未満の男女

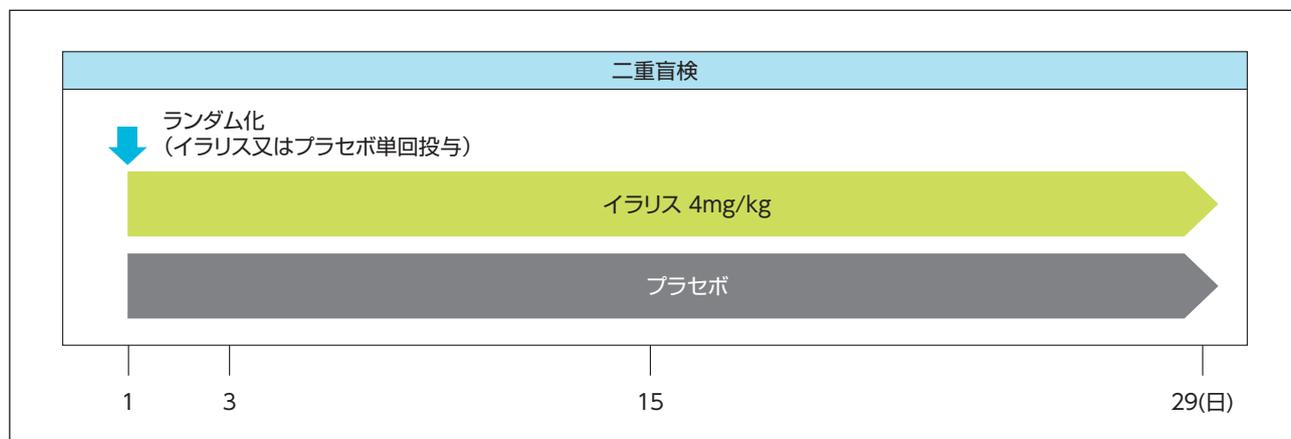
● 治験組入時の2ヵ月以上前にILARの基準でSJIAと診断され、発症時の年齢が16歳未満

● 治験組入時に、疾患活動性の基準(2関節以上の活動性関節炎、初回投与前1週間以内の発熱；38℃超が1日以上、CRP 30mg/L超)をすべて満たす

目標症例数：122例 1群あたり61例、評価例数：84例 イラリス群43例、プラセボ群41例

■ **投与方法** イラリス4mg/kg又はプラセボを単回皮下投与した。イラリスの最大用量は300mgとした。

■ **試験スケジュール**



■ **解析計画** 有効性、安全性ともイラリスが1回以上投与されたすべての患者を対象とした。Adapted ACR Pediatric反応基準を達成した患者の割合については、層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を用いて投与群間を比較し、片側検定のp値、共通オッズ比及びその両側95%信頼区間を算出した。

■ **判定基準** 54頁を参照

4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

○全身型若年性特発性関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈全身型若年性特発性関節炎〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

(2)患者背景

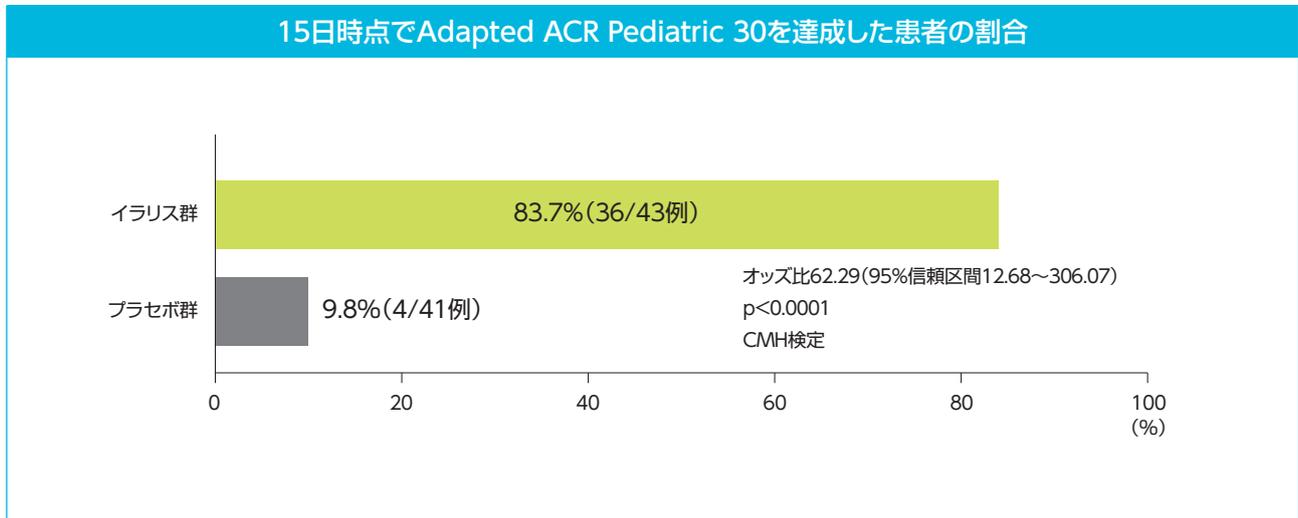
項目		イラリス群(n=43)	プラセボ群(n=41)	合計(n=84)
年齢(歳)	2~< 4歳	9 (20.9)	0	9 (10.7)
	4~< 6歳	8 (18.6)	7 (17.1)	15 (17.9)
	6~<12歳	14 (32.6)	22 (53.7)	36 (42.9)
	12~<20歳	12 (27.9)	12 (29.3)	24 (28.6)
	平均値(S.D.)	8.3 (5.08)	9.7 (4.32)	9.0 (4.75)
性別	男性	16 (37.2)	18 (43.9)	34 (40.5)
	女性	27 (62.8)	23 (56.1)	50 (59.5)
人種	白人	40 (93.0)	37 (90.2)	77 (91.7)
	黒人	2 (4.7)	0	2 (2.4)
	アジア人	0	1 (2.4)	1 (1.2)
	その他	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (4.8)
BMI(kg/m ²)	平均値(S.D.)	18.957 (4.2702)	19.120 (4.8990)	19.035 (4.5565)
体温(°C)	平均値(S.D.)	37.295 (0.8059)	37.224 (0.8552)	37.261 (0.8261)
SJIAの罹病期間(日)	平均値(S.D.)	1146.3 (1051.13)	1309.3 (1316.43)	1224.9 (1178.33)
ベースラインのCRP(mg/L)	平均値(S.D.)	192.501 (156.9332)	156.676 (122.7990)	175.015 (141.6128)
過去12ヵ月以内の再燃回数	平均値(S.D.)	2.4 (1.93)	3.7 (3.71)	3.1 (3.01)
医師による疾患活動性の全般的評価(VAS)(mm)	平均値(S.D.)	65.3 (19.09)	65.7 (19.55)	65.5 (19.20)
保護者又は患者による健康状態の全般的評価(VAS)(mm)	平均値(S.D.)	62.9 (24.56)	55.6 (31.81)	59.3 (28.39)
保護者又は患者による疼痛評価(VAS)(mm)	平均値(S.D.)	69.7 (19.49)	60.9 (25.77)	65.4 (23.06)
CHAQのDisability score	平均値(S.D.)	1.6686(0.73592)	1.5091(0.78431)	1.5908 (0.75957)
CHQ-PF50身体的健康スコア(5~18歳)	平均値(S.D.)	16.9190(13.35216)	14.8079(13.03674)	15.7462 (13.11329)
CHQ-PF50心理社会的健康スコア(5~18歳)	平均値(S.D.)	40.5087(9.49647)	44.4871(11.81653)	42.7189 (10.94604)
活動性関節炎がみられる関節数	平均値(S.D.)	15.8 (15.25)	12.4 (12.18)	14.1 (13.86)
動作制限がみられる関節数	平均値(S.D.)	14.3 (15.03)	12.4 (12.93)	13.4 (13.99)
ベースラインの経口プレドニゾン* (又は等価量のステロイド薬)の用量 (mg/kg/日)	使用なし	12 (27.9)	13 (31.7)	25 (29.8)
	>0~≤0.4mg/kg/日	21 (48.8)	20 (48.8)	41 (48.8)
	>0.4mg/kg/日	10 (23.3)	8 (19.5)	18 (21.4)
	平均値(S.D.)	0.384 (0.2465)	0.865 (2.7840)	0.612 (1.9231)
anakinra(本邦未承認)の使用歴	有	16 (37.2)	15 (36.6)	31 (36.9)
	無	27 (62.8)	26 (63.4)	53 (63.1)

CHQ-PF50(Child Health Questionnaire-Parent Form 50)
CRP値は、0~10mg/Lの正常範囲に対応させ標準化した。

*プレドニゾンは本邦未承認。n(%)又は平均値(S.D.)

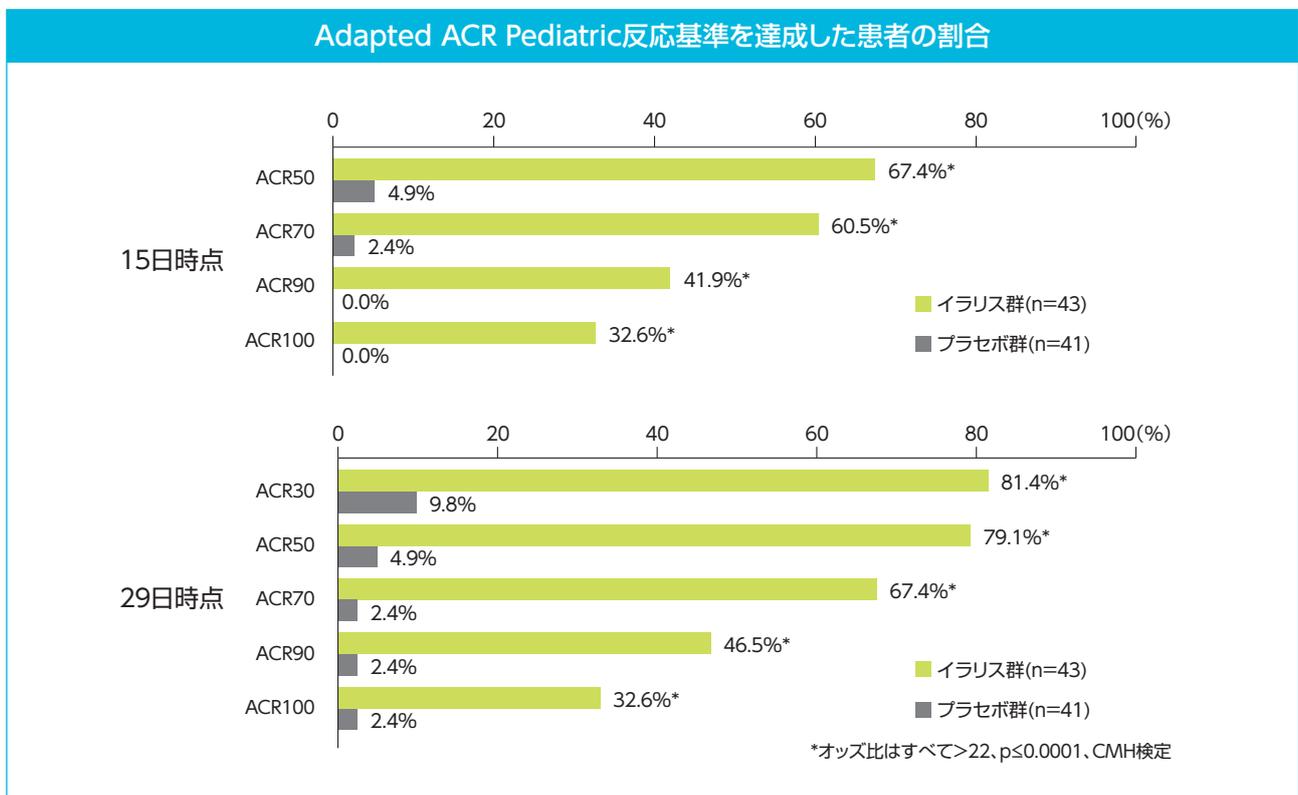
(3) 主要評価項目：15日時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合

15日時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合は、プラセボ群41例中4例(9.8%)、イラリス群43例中36例(83.7%)であった。オッズ比(95%信頼区間)は、62.29(12.68~306.07)であり、投与群間で有意差が認められた($p < 0.0001$ 、CMH検定)。



(4) 副次評価項目：15日及び29日時点でAdapted ACR Pediatric反応基準を達成した患者の割合

29日時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合、15日又は29日時点でAdapted ACR Pediatric 50/70/90/100を達成した患者の割合は、いずれもプラセボ群に比較してイラリス群で有意に高かった(オッズ比はすべて > 22 、 $p \leq 0.0001$ 、CMH検定)。



(5)安全性

副作用はイラリス群43例中5例(11.6%)、プラセボ群41例中1例(2.4%)に発現した。

イラリス群の副作用の内訳は、気管支肺炎、斑状丘疹状皮疹、貪食細胞性組織球症、肝炎、好中球減少症、白血球減少症、アレルギー性浮腫、頭痛、水痘、浮動性めまい、そう痒症(各1例)であった。

プラセボ群の副作用の内訳は、疲労、口渇(各1例)であった。

本試験において死亡例は報告されなかった。

重篤な副作用はイラリス群のみで認められ、その内訳は気管支肺炎、白血球減少症、好中球減少症、肝炎、貪食細胞性組織球症、斑状丘疹状皮疹(各1例、いずれも同一患者)、水痘(1例)であった。

投与中止に至った副作用はみられなかった。

4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 全身型若年性特発性関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈全身型若年性特発性関節炎〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

②全身型若年性特発性関節炎(第Ⅲ相/G2301試験)〈海外データ〉¹⁵⁻¹⁶⁾

15) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(G2301)(承認時評価資料)

16) Ruperto, N. et al.: N. Engl. J. Med. 367(25), 2396, 2012

(本論文の著者のうち2名はノバルティスの社員である。本研究にノバルティスは資金の提供を行った。)

(1)試験デザイン

目的 主要目的として以下を評価する。

- パート I (非盲検期)：イラリスの投与により、25%以上の患者で治験実施計画書に従って経口ステロイド薬を減量できるかどうかを評価する。
- パート II (二重盲検期)：イラリスの投与により、プラセボと比べ再燃までの期間を延長できるかどうかを評価する。

評価項目 (1)有効性

1)主要評価項目：

- パート I：パート I の組入時に経口ステロイド薬を使用していた患者のうち、パート I 開始時からパート Ic 終了時まで、治験実施計画書*に従って経口ステロイド薬の減量を達成した患者の割合
- パート II：再燃までの期間

2)副次評価項目：

- パート I：
 - ◆パート Ic 終了時に経口ステロイド薬を0.2mg/kg/日以下まで減量できた患者の割合
 - ◆パート I で Adapted ACR Pediatric 30/50/70/90/100 を達成した患者の割合

(2)安全性

試験方法 パート I：非盲検、非対照、多施設共同試験

パート II：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験

対象 下記の条件を満たす SJIA 患者

- 2歳以上20歳未満の男女
- 治験組入時の2ヵ月以上前に ILAR の基準で SJIA と診断され、発症時の年齢が16歳未満
- 治験組入時に、疾患活動性の基準(2関節以上の活動性関節炎、初回投与前1週間以内の発熱；38℃超が1日以上、CRP 30mg/L 超)をすべて満たす(これらの項目は、G2305試験からの組入患者には該当しない)

目標症例数：パート I 214例、パート II 58例(各群29例)

評価例数：パート I 177例、パート II 100例(各群50例)

投与方法 パート I では、すべての患者に対しイラリス4mg/kgを4週毎に皮下投与した。パート II では、イラリス4mg/kg又はプラセボを4週毎に皮下投与した。

*治験実施計画書に規定された経口ステロイド薬の減量の手順は以下のとおりである。

・ Adapted ACR Pediatric 50を達成し発熱がない場合、経口ステロイド薬の減量を開始した。

・ 0.1mg/kg/日を超える経口プレドニゾン(又は等価量のステロイド薬)を使用している場合は0.05mg/kg/日に減量して1週間投与した。その後、0.05mg/kgの48時間ごとの投与に変更して2週間投与したのち、投与を中止した。

4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

○全身型若年性特発性関節炎

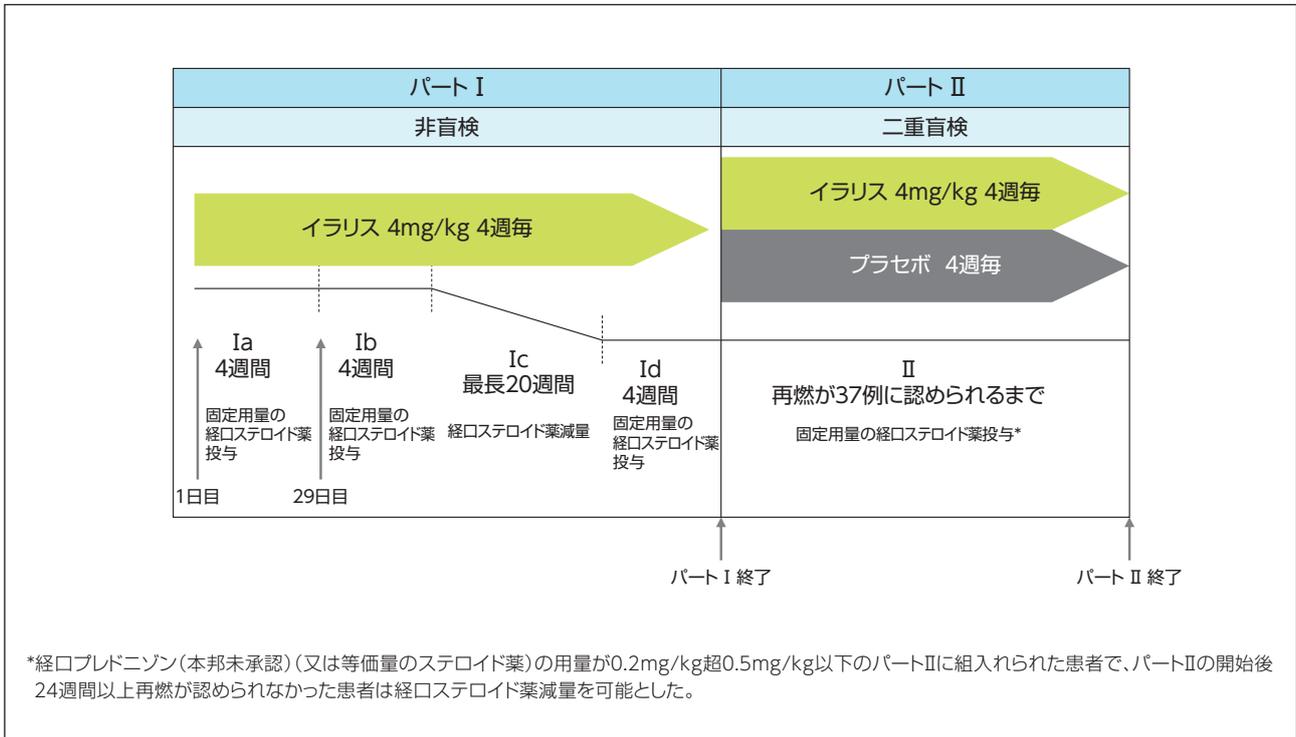
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈全身型若年性特発性関節炎〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

試験スケジュール



解析計画 パートIの有効性についてはイラリスが1回以上投与されたすべての患者を対象とした。安全性については、イラリスが1回以上投与され、かつ投与後に安全性が1回以上評価されたすべての患者を対象とした。25%以上の患者で経口ステロイド薬を減量できたかどうかを片側二項検定により検定した。

パートIIについては、有効性はパートIIにランダム化され、イラリス又はプラセボが1回以上投与されたすべての患者を対象とした。解析はITTの原則に従い、ランダム化された投与群に基づき実施した。安全性はパートIIにランダム化され、イラリス又はプラセボが1回以上投与され、かつ投与後に安全性が1回以上評価されたすべての患者を対象とした。再燃までの期間は、 Kaplan-Meier法を用いてパートII開始時を起点に再燃した患者の割合を推定し、Greenwood法を用いて再燃までの期間の中央値及びその95%信頼区間を算出した。

判定基準 54頁を参照

(2)患者背景

		パートI(非盲検)	パートII(二重盲検)	
項目		イラリス (n=177)	イラリス群 (n=50)	プラセボ群 (n=50)
年齢(歳)	2~< 4歳	21 (11.9)	5 (10.0)	5 (10.0)
	4~< 6歳	32 (18.1)	5 (10.0)	11 (22.0)
	6~<12歳	76 (42.9)	24 (48.0)	18 (36.0)
	12~<20歳	48 (27.1)	16 (32.0)	16 (32.0)
	平均値(S.D.)	8.7 (4.46)	9.1 (4.18)	9.0 (4.76)
性別	男性	79 (44.6)	22 (44.0)	23 (46.0)
	女性	98 (55.4)	28 (56.0)	27 (54.0)
人種	白人	151 (85.3)	41 (82.0)	42 (84.0)
	黒人	7 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.0)
	アジア人	6 (3.4)	3 (6.0)	2 (4.0)
	ネイティブアメリカン	1 (0.6)	—	—
	その他	12 (6.8)	4 (8.0)	5 (10.0)
BMI(kg/m ²)	平均値(S.D.)	18.98 (4.878)	19.91 (5.955)	18.73 (4.499)
体温(°C)	平均値(S.D.)	37.175(0.8448)	37.258(0.9174)	37.172(0.9046)
SJIAの罹病期間(日)	平均値(S.D.)	1123.8 (1098.91)	1349.8 (1102.57)	973.2 (1110.01)
ベースラインのCRP(mg/L)	平均値(S.D.)	198.43 (146.629)	182.79 (164.772)	182.19 (141.225)
ベースラインの経口プレドニゾン* (又は等価量のステロイド薬)の用量 (mg/kg/日)	使用なし	49 (27.7)	18 (36.0)	20 (40.0)
	>0~≤0.4mg/kg/日	83 (46.9)	25 (50.0)	22 (44.0)
	>0.4mg/kg/日	45 (25.4)	7 (14.0)	8 (16.0)
	平均値(S.D.)	0.369(0.2750)	0.292(0.2546)	0.353(0.2571)
ベースラインのメトトレキサートの使用	有	93 (52.5)	28 (56.0)	26 (52.0)
	無	84 (47.5)	22 (44.0)	24 (48.0)
ベースラインのNSAIDの使用	有	117 (66.1)	28 (56.0)	32 (64.0)
	無	60 (33.9)	22 (44.0)	18 (36.0)
医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS)(mm)	平均値(S.D.)	66.5 (18.89)	60.0 (21.12)	64.7 (17.81)
保護者又は患者による健康状態の 全般的評価(VAS)(mm)	平均値(S.D.)	60.7 (25.64)	58.1 (24.28)	60.5 (26.20)
活動性関節炎がみられる関節数	平均値(S.D.)	14.9 (13.65)	10.5 (11.19)	11.6 (10.72)
動作制限がみられる関節数	平均値(S.D.)	14.7 (14.35)	10.8 (12.60)	12.3 (12.20)

CRP値は、0~10mg/Lの正常範囲に対応させ標準化した。

*プレドニゾンは本邦未承認。n(%)又は平均値(S.D.)

4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

○全身型若年性特発性関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈全身型若年性特発性関節炎〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

(3) 主要評価項目：パート I において経口ステロイド薬を減量できた患者の割合

パート I の組入時に経口ステロイド薬を使用していた128例中、経口ステロイド薬を減量できた患者は57例(44.5%)であり、パート I の主要目的(25%以上の患者で経口ステロイド薬の減量が可能かどうか)が達成された($p < 0.0001$ 、90%信頼区間37.1~52.2：片側二項検定)。

試験のパート	組入時に経口ステロイド薬を使用していた患者	N=177			
		減量の可否 ^{※1}	患者数(%)	90% exact CI	p値 ^{※2}
I	128/177例(72.3%)	減量	57/128例(44.5)	37.1~52.2	<0.0001*
		減量せず	71/128例(55.5)	47.8~62.9	
Ic	92/177例(52.0%)	減量	57/ 92例(62.0)	52.9~70.4	
		減量せず	35/ 92例(38.0)	29.6~47.1	

※1 経口ステロイド薬を減量できた患者:Adapted ACR Pediatric 30を維持し、かつ以下のいずれかに該当

- ・パート I 開始時からパート Ic 終了時まで経口ステロイド薬を0.8mg/kg/日超から0.5mg/kg/日以下へ減量
- ・0.5mg/kg/日以上0.8mg/kg/日以下の場合、ベースラインからの減量が0.3mg/kg/日以上
- ・ベースラインの投与量にかかわらず0.2mg/kg/日以下に減量
- ・ベースラインの投与量が0.2mg/kg/日以下の場合、ベースラインからの減量

試験組入時に経口ステロイド薬を使用していたがパート Ic に移行しなかった患者は、経口ステロイド薬を減量できなかった患者(減量せず)とみなした。

※2 25%以上の患者で経口ステロイド薬を減量できたかどうかを片側二項検定により検定した。

*有意水準は0.05(片側)。パート Ic に移行した患者については統計学的仮説検定を実施しなかった。

(4) 副次評価項目：パート Ic 終了時に経口ステロイド薬を0.2mg/kg/日以下まで減量できた患者の割合

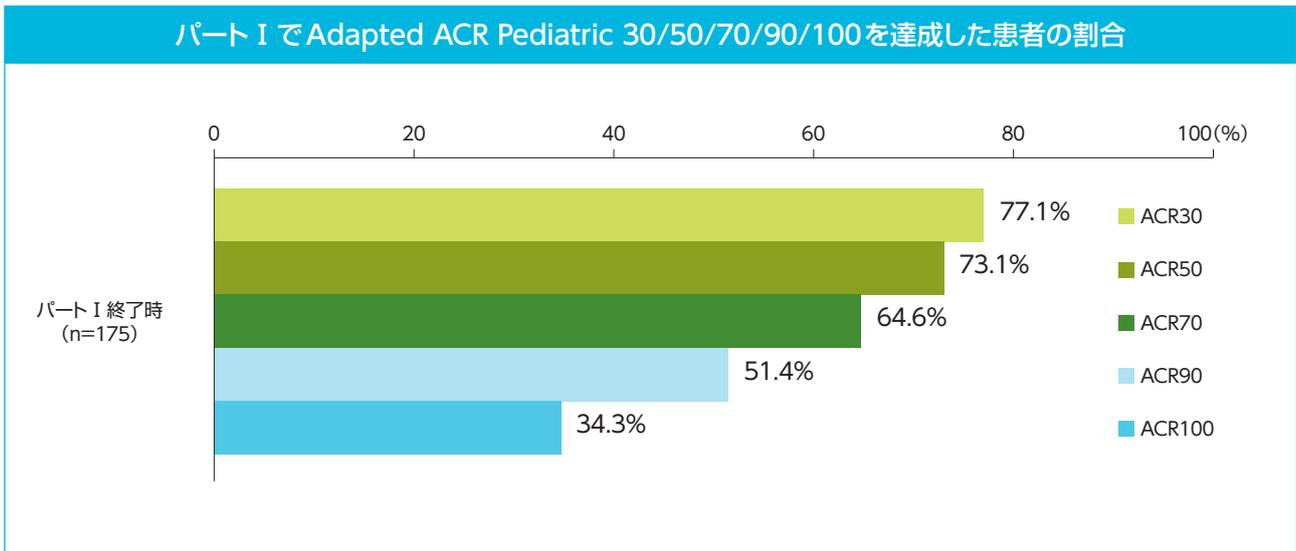
パート Ic の開始時に経口ステロイド薬を使用していた患者92例のうち、パート Ic 終了時に経口ステロイド薬を離脱できた患者は42例(45.7%)、経口ステロイド薬の用量が0mg/kg/日超0.2mg/kg/日以下であった患者は24例(26.1%)であった。

試験のパート	組入時に経口ステロイド薬を使用していた患者	N=177		
		パートIc終了時の経口ステロイド薬の用量 [※]	患者数(%)	95% exact CI
Ic	92/177例(52.0%)	離脱	42/92例(45.7)	35.2~56.4
		0mg/kg/日超 0.2mg/kg/日以下	24/92例(26.1)	17.5~36.3
		0.2mg/kg/日超	26/92例(28.3)	19.4~38.6

※プレドニゾン以外の経口ステロイド薬を使用していた場合はプレドニゾン換算で算出した。

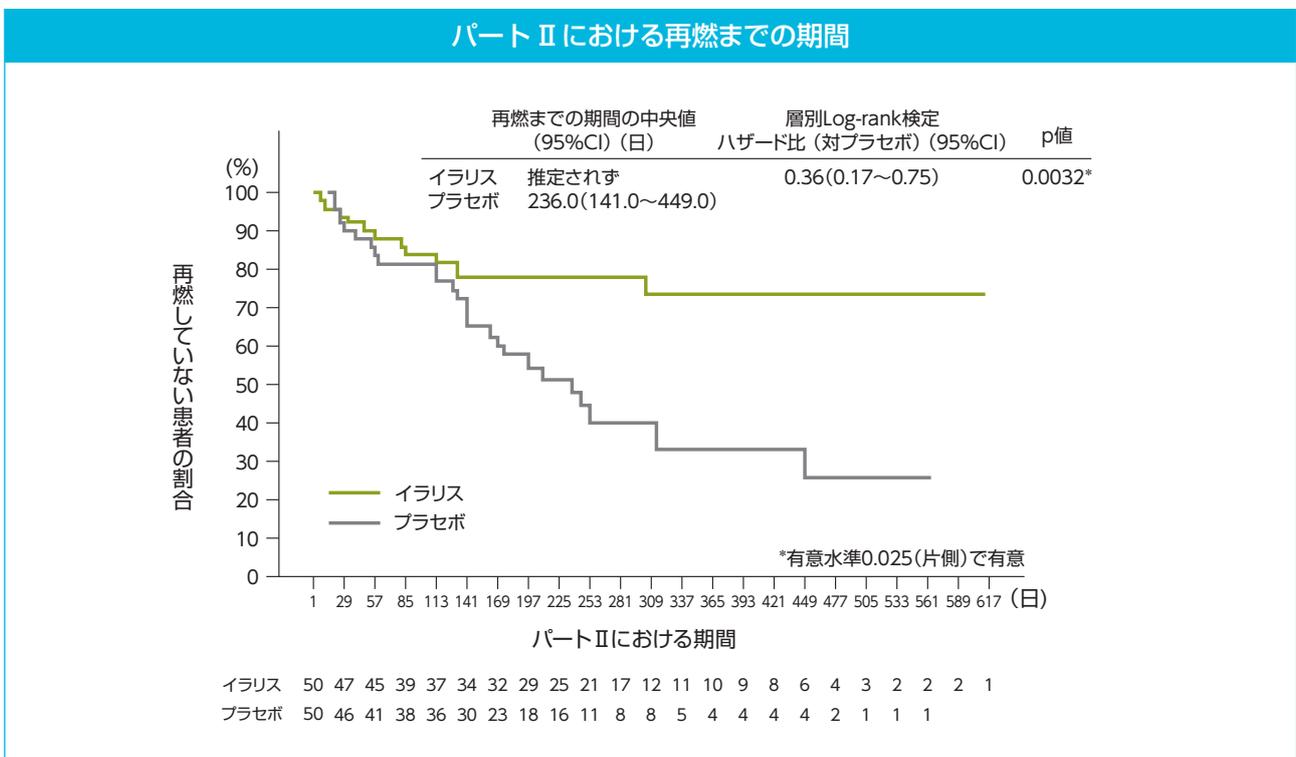
(5) 副次評価項目：パート I でAdapted ACR Pediatric 30/50/70/90/100を達成した患者の割合

パート I 終了時におけるAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者は175例中135例(77.1%)、Adapted ACR Pediatric 70を達成した患者は175例中113例(64.6%)、Adapted ACR Pediatric 100を達成した患者は175例中60例(34.3%)であった。



(6) 主要評価項目：パート II における再燃までの期間

カプランマイヤー法で推定した再燃までの期間の中央値は、イラリス群では推定されず、プラセボ群では236日(95%信頼区間141.0~449.0)であり、イラリスはプラセボに比べ再燃のリスクを64%減少させた(ハザード比0.36、95%信頼区間0.17~0.75、 $p=0.0032$ 、層別Log-rank検定)。



(7)安全性

パートIにおける副作用は177例中30例(16.9%)に認められた。器官別大分類(SOC)別で最も発現率が高かった副作用は「感染症および寄生虫症」(4.5%)であり、次いで「胃腸障害」、「臨床検査」(各3.4%)であった。基本語(PT)別で3例以上にみられた副作用は、貪食細胞性組織球症4例(2.3%)、頭痛3例(1.7%)であった。

パートIIにおけるイラリス群の副作用は、50例中13例(26.0%)に認められた。SOC別では「感染症および寄生虫症」(14.0%)が最も高かった。PT別で3例以上に認められた副作用は、上気道感染3例(6.0%)であった。

パートIIIにおけるプラセボ群の副作用は、50例中6例(12.0%)に認められた。SOC別では、「臨床検査」(6.0%)、「感染症および寄生虫症」(4.0%)であった。PT別で3例以上に認められた副作用はなかった。

パートIにおいて肺高血圧症による死亡が1例報告された。本症例は64日目に貪食細胞性組織球症と診断され、probable MASと判定、81日目にMASに合併して発現した肺高血圧症のため死亡した。

パートIIでの死亡は報告されなかったが、イラリス群において試験中止2日後(イラリス最終投与から約1ヵ月後)に貪食細胞性組織球症の併発による死亡が報告された。本症例はprobable MASと判定された。

パートIにおける重篤な副作用は、貪食細胞性組織球症4例、発熱1例、肝炎、リンパ節腫瘍、C-反応性蛋白増加、凝固検査異常、肝酵素上昇、血小板数増加、血清フェリチン増加、白血球数増加、傾眠、間質性肺疾患、肺高血圧症(各1例)であった。

パートIIにおけるイラリス群の重篤な副作用は、血小板数減少、白血球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ハプトグロビン減少(各1例、いずれも同一患者)、肝酵素上昇(1例)であった。プラセボ群の重篤な副作用は心停止、敗血症性ショック、敗血症、貪食細胞性組織球症(各1例、いずれも同一患者)であった。

投与中止に至った有害事象は、パートIにおいて5例(2.8%)であった。2例以上に認められた有害事象は、貪食細胞性組織球症(2例)であり、これら2例はMASとして報告された。パートIIのイラリス群ではみられなかった。プラセボ群では6例(12.0%)が有害事象により投与を中止し、うち敗血症1例、貪食細胞性組織球症は重篤な有害事象として報告された。

4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 全身型若年性特発性関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈全身型若年性特発性関節炎〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

副作用

1. CAPS

(1) 国内における副作用発現状況

19例中12例(63.2%)に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎3例(15.8%)、口内炎2例(10.5%)等であった。
(承認時までの集計)

国内臨床試験における副作用発現例数(D2308試験)

副作用評価対象例数	19
副作用発現例数	12
副作用発現症例率	63.2%

副作用名	発現例数(%)
胃腸障害	
口内炎	2(10.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
歩行障害	1(5.3)
注射部位反応	1(5.3)
感染症および寄生虫症	
エプスタイン・バーウイルス感染	1(5.3)
胃腸炎	1(5.3)
ムンプス性髄膜炎	1(5.3)
鼻咽頭炎	3(15.8)
バルボウイルス感染	1(5.3)
肺炎	1(5.3)
副鼻腔炎	1(5.3)
上気道感染	1(5.3)

副作用名	発現例数(%)
臨床検査	
心電図T波振幅減少	1(5.3)
神経系障害	
浮動性めまい	1(5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
アレルギー性咳嗽	1(5.3)
肺水腫	1(5.3)
アレルギー性鼻炎	1(5.3)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	1(5.3)
蕁麻疹	2(10.5)
血管障害	
高血圧	1(5.3)

承認時社内集計

(2) 海外における副作用発現状況

169例中68例(40.2%)に副作用が認められた。主な副作用は頭痛7例(4.1%)、体重増加7例(4.1%)、回轉性めまい6例(3.6%)、気管支炎5例(3.0%)等であった。(承認時までの集計)

海外臨床試験における副作用発現例数(A2102試験、D2304試験、D2306試験の併合データ、1%以上)

副作用評価対象例数	169
副作用発現例数	68
副作用発現症例率	40.2%

副作用名	発現例数(%)
心臓障害	
動悸	2(1.2)
耳および迷路障害	
回轉性めまい	6(3.6)
胃腸障害	
アフタ性口内炎	2(1.2)
下痢	4(2.4)
口唇乾燥	3(1.8)
悪心	3(1.8)
全身障害および投与局所様態	
無力症	2(1.2)
発熱	2(1.2)
感染症および寄生虫症	
気管支炎	5(3.0)
下気道感染	2(1.2)
鼻咽頭炎	3(1.8)
口腔ヘルペス	3(1.8)
鼻炎	3(1.8)
上気道感染	2(1.2)
尿路感染	4(2.4)

副作用名	発現例数(%)
傷害、中毒および処置合併症	
妊娠時の薬物曝露	3(1.8)
臨床検査	
体重増加	7(4.1)
代謝および栄養障害	
食欲亢進	2(1.2)
神経系障害	
平衡障害	2(1.2)
浮動性めまい	2(1.2)
頭痛	7(4.1)
片頭痛	2(1.2)
精神障害	
不眠症	2(1.2)
睡眠障害	2(1.2)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	2(1.2)
皮膚乾燥	3(1.8)
多汗症	3(1.8)
寝汗	2(1.2)
発疹	2(1.2)

承認時社内集計

2. TRAPS/HIDS/crFMF国際共同試験(第Ⅲ相/N2301試験)

高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者の国際共同試験(N2301試験)において、169例(日本人8例を含む)中47例(27.8%)に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応13例(7.7%)、頭痛5例(3.0%)等であった。(承認時までの集計)

(1) TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)

副作用評価対象例数	TRAPS 43例
副作用発現例数	13例
副作用発現症例率	30.2%

副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	2 (4.7)
腹痛	1 (2.3)
嘔吐	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.3)
注射部位そう痒感	1 (2.3)
注射部位紅斑	1 (2.3)
注射部位反応	4 (9.3)
感染症および寄生虫症	5(11.6)
下気道感染	1 (2.3)
気管支炎	1 (2.3)
上気道感染	1 (2.3)
中耳炎	1 (2.3)
鼻咽頭炎	3 (7.0)

副作用の種類	発現例数(%)
眼障害	1 (2.3)
眼瞼炎	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3)
筋力低下	1 (2.3)
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)
好中球減少症	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)
口腔咽頭痛	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.7)
汗腺炎	1 (2.3)
発疹	1 (2.3)

承認時社内集計

(2) 高IgD症候群(HIDS)(メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD))

副作用評価対象例数	HIDS 68例
副作用発現例数	18例
副作用発現症例率	26.5%

副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	4 (5.9)
悪心	1 (1.5)
下痢	2 (2.9)
口腔内潰瘍形成	1 (1.5)
上腹部痛	1 (1.5)
腹痛	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.4)
注射部位反応	3 (4.4)
注射部位腫脹	1 (1.5)
発熱	2 (2.9)
感染症および寄生虫症	9(13.2)
インフルエンザ	1 (1.5)
ウイルス性気管支炎	1 (1.5)
せつ	1 (1.5)
外陰部腔カンジダ症	3 (4.4)
気管支炎	1 (1.5)
急性中耳炎	1 (1.5)
口腔ヘルペス	1 (1.5)
中耳炎	2 (2.9)
扁桃炎	1 (1.5)
猩紅熱	1 (1.5)

副作用の種類	発現例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)
関節痛	1 (1.5)
筋肉痛	1 (1.5)
血管障害	1 (1.5)
高血圧	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)
鼻漏	1 (1.5)
神経系障害	2 (2.9)
頭痛	2 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)
寝汗	1 (1.5)
臨床検査	2 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)
体重増加	1 (1.5)

承認時社内集計

(3) コルヒチン抵抗性家族性地中海熱(crFMF)

副作用評価対象例数	FMF 58例
副作用発現例数	16例
副作用発現症例率	27.6%

副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	3 (5.2)
下痢	1 (1.7)
腹痛	1 (1.7)
便秘	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(12.1)
インフルエンザ様疾患	1 (1.7)
胸部不快感	1 (1.7)
注射部位反応	6(10.3)
注射部位疼痛	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	6(10.3)
咽頭扁桃炎	1 (1.7)
口腔ヘルペス	1 (1.7)
上気道感染	3 (5.2)
鼻咽頭炎	1 (1.7)
肝胆道系障害	1 (1.7)
肉芽腫性肝疾患	1 (1.7)

副作用の種類	発現例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)
四肢痛	1 (1.7)
耳および迷路障害	1 (1.7)
回転性めまい	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)
処置後合併症	1 (1.7)
神経系障害	4 (6.9)
頭痛	3 (5.2)
嗅覚錯誤	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	1 (1.7)
不規則月経	1 (1.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.7)
家族性地中海熱	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)
乾癬	1 (1.7)
全身性そう痒症	1 (1.7)
発疹	1 (1.7)

承認時社内集計

3. 全身型若年性特発性関節炎(SJIA)

(1) 国内における副作用発現状況

19例中13例(68.4%)に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応3例(15.8%)等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

国内臨床試験における副作用発現例数(G1301試験)

副作用評価対象例数	19例
副作用発現例数	13例
副作用発現症例率	68.4%

副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	3 (15.8)
食食細胞性組織球症	1 (5.3)
白血球減少症	1 (5.3)
リンパ節症	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (21.1)
注射部位反応	3 (15.8)
発熱	1 (5.3)
肝胆道系障害	2 (10.5)
肝機能異常	2 (10.5)
感染症および寄生虫症	5 (26.3)
咽頭炎	2 (10.5)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (5.3)
胃腸炎	1 (5.3)
帯状疱疹	1 (5.3)
鼻咽頭炎	1 (5.3)

副作用の種類	発現例数(%)
臨床検査	4 (21.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3)
血中クレアチニン増加	1 (5.3)
代謝および栄養障害	1 (5.3)
高尿酸血症	1 (5.3)
神経系障害	1 (5.3)
振戦	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)
蕁麻疹	1 (5.3)

承認時社内集計

(2) 海外における副作用発現状況

324例中128例(39.5%)に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎14例(4.3%)、貪食細胞性組織球症13例(4.0%)、上気道感染12例(3.7%)、頭痛12例(3.7%)、咳嗽12例(3.7%)、腹痛10例(3.1%)、口腔咽頭痛10例(3.1%)等であった。
(効能又は効果の一変承認時までの集計)

海外臨床試験における副作用発現例数(A2203試験、G2305試験、G2301試験、G2301E1試験の併合解析)

副作用評価対象例数	324例
副作用発現例数	128例
副作用発現症例率	39.5%

副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	26 (8.0)
貪食細胞性組織球症	13 (4.0)
白血球減少症	8 (2.5)
好中球減少症	7 (2.2)
リンパ節症	3 (0.9)
腹部リンパ節腫脹	1 (0.3)
貧血	1 (0.3)
凝血異常	1 (0.3)
リンパ節炎	1 (0.3)
リンパ球減少症	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (0.3)
脾腫	1 (0.3)
心臓障害	2 (0.6)
心停止	1 (0.3)
心室性期外収縮	1 (0.3)
移動性ペースメーカー	1 (0.3)
耳および迷路障害	7 (2.2)
耳痛	3 (0.9)
回転性めまい	3 (0.9)
難聴	1 (0.3)
耳管障害	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)
眼の炎症	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	26 (8.0)
腹痛	10 (3.1)
下痢	6 (1.9)
悪心	5 (1.5)
嘔吐	4 (1.2)
上腹部痛	3 (0.9)
大腸炎	1 (0.3)
潰瘍性大腸炎	1 (0.3)
便秘	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)
腭脂肪変性	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (5.9)
発熱	9 (2.8)
インフルエンザ様疾患	3 (0.9)
注射部位紅斑	3 (0.9)
薬効欠如	1 (0.3)
疲労	1 (0.3)
注射部位不快感	1 (0.3)
注射部位疼痛	1 (0.3)
注射部位発疹	1 (0.3)
注射部位反応	1 (0.3)
注射部位腫脹	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)
漿膜炎	1 (0.3)
口渇	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
肝胆道系障害	7 (2.2)
肝炎	3 (0.9)
自己免疫性肝炎	1 (0.3)
中毒性肝炎	1 (0.3)
肝細胞損傷	1 (0.3)
肝腫大	1 (0.3)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)
免疫系障害	3 (0.9)
アレルギー性浮腫	1 (0.3)
低補体血症	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	70 (21.6)
鼻咽頭炎	14 (4.3)
上気道感染	12 (3.7)
鼻炎	8 (2.5)
胃腸炎	7 (2.2)
口腔カンジダ症	6 (1.9)
中耳炎	5 (1.5)
扁桃炎	5 (1.5)
結膜炎	4 (1.2)
肺炎	4 (1.2)
尿路感染	4 (1.2)
膀胱炎	3 (0.9)
せつ	3 (0.9)
帯状疱疹	3 (0.9)
下気道感染	3 (0.9)
伝染性軟属腫	3 (0.9)
口腔ヘルペス	3 (0.9)
気道感染	3 (0.9)
皮下組織膿瘍	3 (0.9)
足部白癬	3 (0.9)
皮膚真菌感染	2 (0.6)
膿痂疹	2 (0.6)
咬傷感染	2 (0.6)
リンパ節膿瘍	2 (0.6)
外耳炎	2 (0.6)
副鼻腔炎	2 (0.6)
皮膚感染	2 (0.6)
水痘	2 (0.6)
外陰腔真菌感染	2 (0.6)
頸部膿瘍	1 (0.3)
真菌性肛門感染	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.3)
コクサッキーウイルス感染	1 (0.3)
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.3)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3)
耳感染	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.3)
毛包炎	1 (0.3)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.3)
ジアルジア症	1 (0.3)
歯肉炎	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.3)
鉤虫感染	1 (0.3)
感染	1 (0.3)
注射部位感染	1 (0.3)
細菌性下気道感染	1 (0.3)
リンパ管炎	1 (0.3)
マイコプラズマ感染	1 (0.3)
食道カンジダ症	1 (0.3)
爪真菌症	1 (0.3)
パルボウイルス感染	1 (0.3)
細菌性肺炎	1 (0.3)
膿疱性皮疹	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (0.3)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.3)
皮膚ウイルス感染	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.5)
動静脈瘻部位合併症	1 (0.3)
転倒	1 (0.3)
注射に伴う反応	1 (0.3)
関節損傷	1 (0.3)
過量投与	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.3)
創部分泌	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
臨床検査	28 (8.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)
肝酵素上昇	4 (1.2)
C-反応性蛋白増加	3 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.9)
血中トリグリセリド増加	2 (0.6)
好中球数減少	2 (0.6)
血清フェリチン増加	2 (0.6)
体重増加	2 (0.6)
白血球数減少	2 (0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.3)
アミラーゼ増加	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)
血中トリグリセリド異常	1 (0.3)
凝固検査異常	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
ハプトグロビン減少	1 (0.3)
リパーゼ増加	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)
血小板数減少	1 (0.3)
血小板数増加	1 (0.3)
洞調律	1 (0.3)
白血球数増加	1 (0.3)
代謝および栄養障害	2 (0.6)
高トリグリセリド血症	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	16 (4.9)
若年性特発性関節炎	7 (2.2)
関節痛	4 (1.2)
関節炎	1 (0.3)
内骨腫	1 (0.3)
筋痙縮	1 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.3)
肋間筋肉痛	1 (0.3)
滑膜炎	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (1.2)
皮膚乳頭腫	3 (0.9)
未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	1 (0.3)
神経系障害	22 (6.8)
頭痛	12 (3.7)
浮動性めまい	3 (0.9)
傾眠	2 (0.6)
注意力障害	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)
痙攣発作	1 (0.3)
上矢状洞血栓症	1 (0.3)
失神	1 (0.3)
振戦	1 (0.3)
精神障害	5 (1.5)
不安	2 (0.6)
錯乱状態	1 (0.3)
失見当識	1 (0.3)
易刺激性	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.3)
睡眠時驚愕	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.6)
排尿困難	1 (0.3)
血尿	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (5.9)
咳嗽	12 (3.7)
口腔咽頭痛	10 (3.1)
鼻閉	2 (0.6)
発声障害	1 (0.3)
鼻出血	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.3)
肺塞栓症	1 (0.3)
肺高血圧症	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	23 (7.1)
湿疹	5 (1.5)
発疹	5 (1.5)
蕁麻疹	5 (1.5)
そう痒症	2 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.3)
接触皮膚炎	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)
全身性そう痒症	1 (0.3)
紅斑性皮疹	1 (0.3)
斑状皮疹	1 (0.3)
丘疹性皮疹	1 (0.3)
血管障害	3 (0.9)
血腫	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)

承認時社内集計

6. 用法及び用量

〈クリオピリン関連周期性症候群〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では8mg/kg、体重40kgを超える患者では600mgとする。最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

〈高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では6mg/kg、体重40kgを超える患者では450mgとする。

〈TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では4mg/kg、体重40kgを超える患者では300mgとする。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

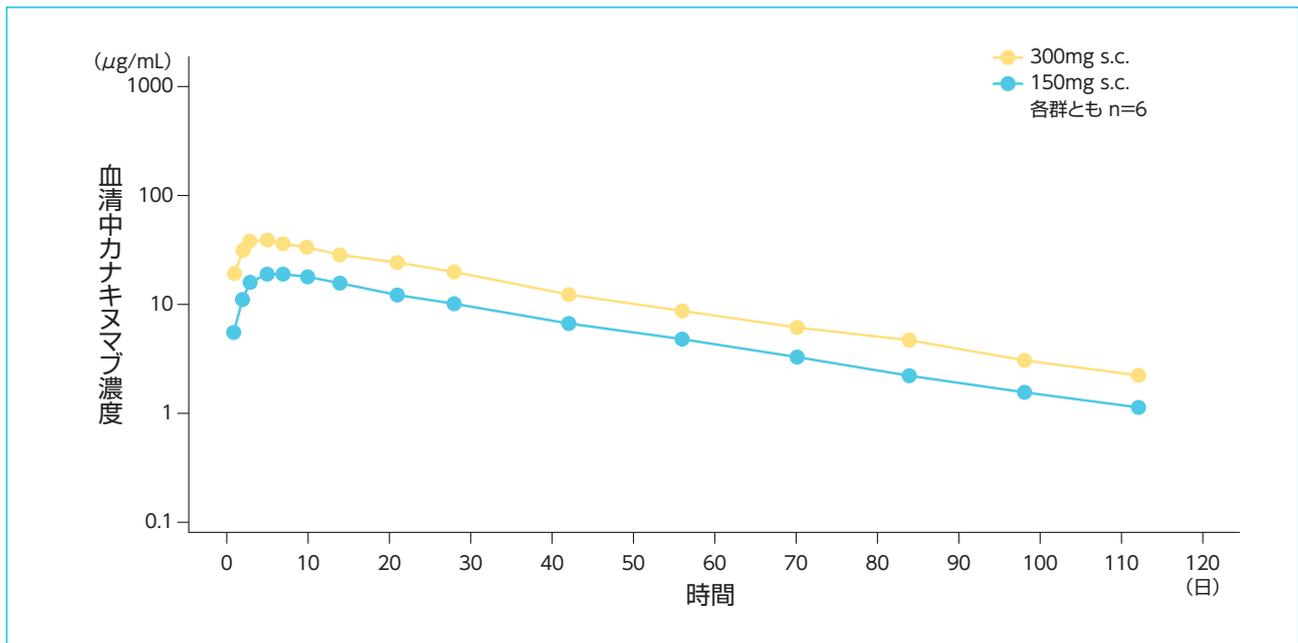
通常、カナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300mgとする。

V 薬物動態

1. 血清中濃度推移¹⁷⁾

(1) 日本人における成績

日本人健康成人男子にカナキヌマブ150mg又は300mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後5日目に最高となり、消失半減期は約26日であった。カナキヌマブの皮下投与時又は静脈内投与時、AUC及びC_{max}は用量に比例して増加した。



血清中カナキヌマブの薬物動態パラメータ

投与量	T _{max} (日)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg・日/mL)	AUC _{inf} (µg・日/mL)	T _{1/2} (日)	V _z /F (L)	CL/F (L/日)
150mg s.c.	5.00	16.9±2.62	625±72.9	663±79.6	26.3±2.02	8.70±1.34	0.229±0.032
300mg s.c.	5.00	34.1±6.09	1220±199	1300±275	26.9±8.23	8.92±1.64	0.238±0.042

n=6, T_{max}は中央値、その他は平均値±S.D.

対象：日本人健康成人男子36例(各用量6例)

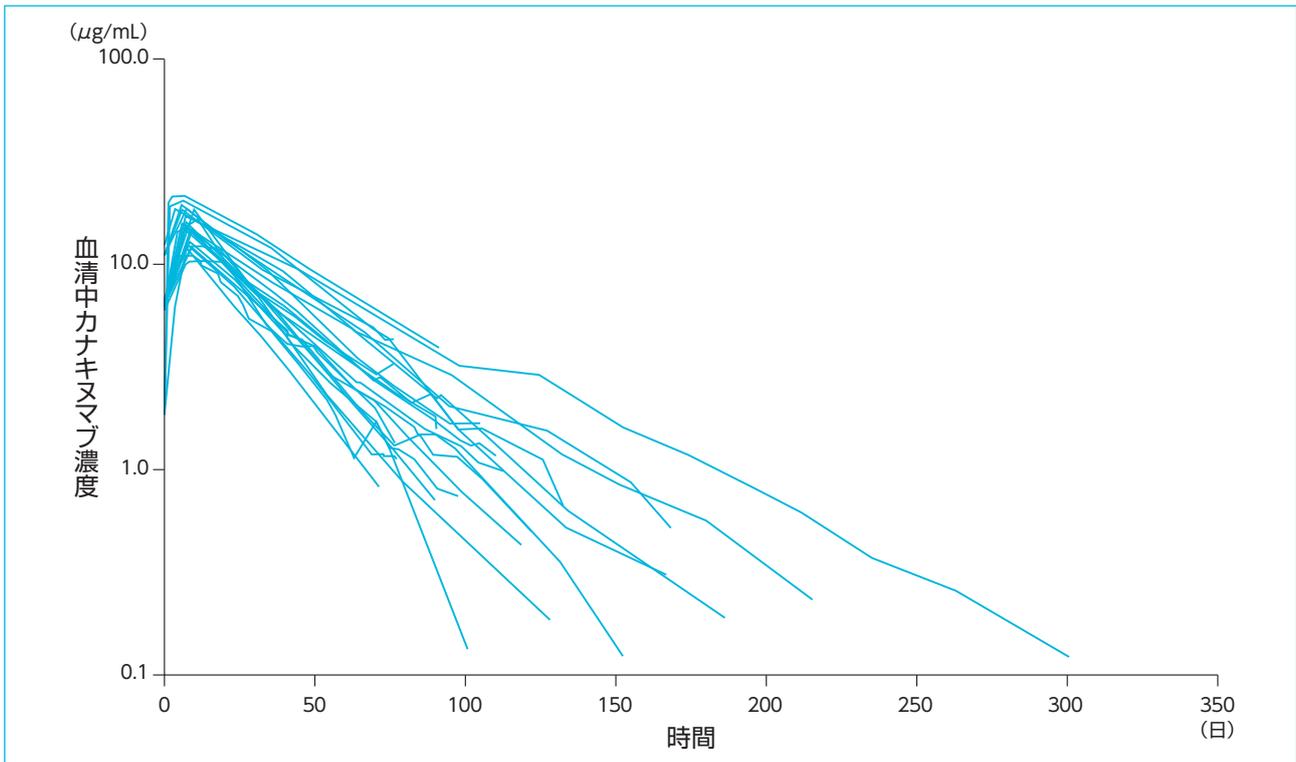
方法：被験者にカナキヌマブ1mg/kg、3mg/kg、600mg(静脈内投与)、150mg、300mg(皮下投与)、600mg+300mg(600mg静脈内投与の直後に300mg皮下投与)を単回投与した時のカナキヌマブの薬物動態を検討した。

※1mg/kg、3mg/kg、600mg(静脈内投与)、600mg+300mg(600mg静脈内投与の直後に300mg皮下投与)は承認用法用量外のため、除いて紹介しています。

(2)外国人における成績(外国人データ)⁴⁾

1)外国人成人

外国人成人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキヌマブ150mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後約7日目に最高となり、消失半減期は約26日であった。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約67%であった。



血清中カナキヌマブの薬物動態パラメータ

T _{max} ^{a)} (日)	C _{max} ^{a)} (µg/mL)	AUC _{last} (µg・日/mL)	AUC _{inf} (µg・日/mL)	T _{1/2} (日)	V _Z /F (L)	CL/F (L/日)	F ^{b)} (%)
6.98	15.9±3.52	674±189	708±206	26.1±7.31	8.33±2.62	0.228±0.060	66.5±22.2

n=22、T_{max}は中央値、その他は平均値±S.D.、a)n=25、b)n=4

対象：外国人成人クリオピリン関連周期性症候群患者25例

方法：患者にカナキヌマブ150mgを皮下投与し、血清中カナキヌマブの薬物動態を検討した。

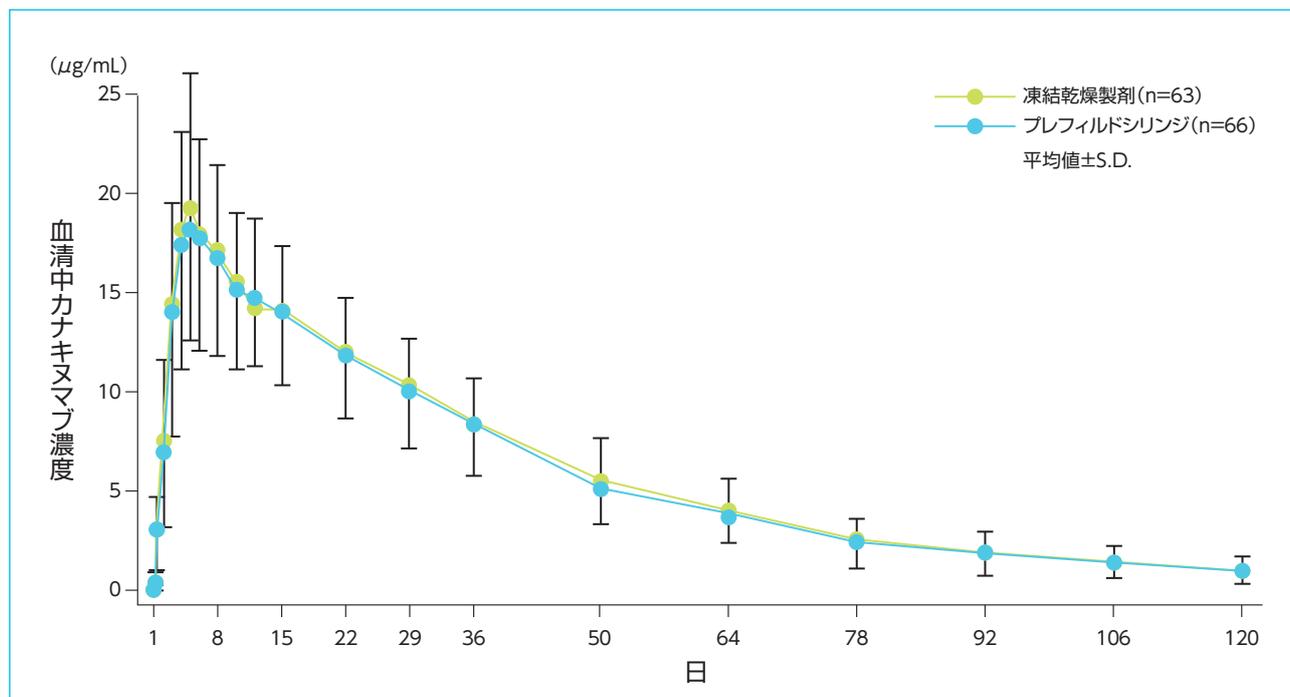
2)外国人小児

4～17歳の外国人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキヌマブ2mg/kg又は150mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後2～7日目に最高となり、薬物動態パラメータの値は18歳以上の外国人で認められている値と同程度であった。母集団薬物動態-薬力学解析の結果、カナキヌマブのクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。

(3) 凍結乾燥製剤及び皮下注射液製剤の生物学的同等性試験(外国人データ)¹⁸⁾

外国人健康成人にカナキヌマブの凍結乾燥製剤又は皮下注射液製剤を皮下投与したとき、両製剤の薬物動態パラメータの幾何平均値の比は C_{max} で0.99、 AUC_{last} で1.01であり、両製剤は生物学的に同等であることが示された。

18) Chioato, A. et al.: Clin. Drug Investig. 33(11), 801, 2013(本論文の著者のうち5名はノバルティスの社員である。本試験にノバルティスは資金の提供を行った。)



血清中カナキヌマブの薬物動態パラメータ

投与群	T_{max} (日)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$)	$T_{1/2}$ (日)	V_z/F (L)	CL/F (L/日)
凍結乾燥製剤	4	20.4±6.66	726±174	772±200	27.4±6.15	7.93±1.61	0.209±0.059
皮下注射液製剤	5	19.7±5.88	706±197	753±229	27.5±6.68	8.33±2.24	0.217±0.067

n=129、 T_{max} は中央値、その他は平均値±S.D.

※本試験における皮下注射液製剤の投与にはプレフィルドシリンジ(本邦未承認)が使用されましたが、プレフィルドシリンジとバイアル入り液剤の組成は同一です。

6. 用法及び用量

〈クリオピリン関連周期性症候群〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では8mg/kg、体重40kgを超える患者では600mgとする。最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

〈高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では6mg/kg、体重40kgを超える患者では450mgとする。

〈TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では4mg/kg、体重40kgを超える患者では300mgとする。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

通常、カナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300mgとする。

薬物動態パラメータの幾何平均値の比と90%信頼区間

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比 (皮下注射液製剤 / 凍結乾燥製剤)	90%信頼区間*
	皮下注射液製剤	凍結乾燥製剤		
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	19.04	19.23	0.99	0.90~1.08
AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$)	697.15	687.92	1.01	0.94~1.09

*生物学的同等性の基準は0.8~1.25

対象：外国人健康成人130例(凍結乾燥製剤64例、皮下注射液製剤66例)

方法：被験者にカナキヌマブ凍結乾燥製剤又は皮下注射液製剤150mgを単回皮下投与した時のカナキヌマブの薬物動態を検討した。

*本試験における皮下注射液製剤の投与にはプレフィルドシリンジ(本邦未承認)が使用されましたが、プレフィルドシリンジとバイアル入り液剤の組成は同一です。

6. 用法及び用量

〈クリオピリン関連周期性症候群〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では8mg/kg、体重40kgを超える患者では600mgとする。最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

〈高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では6mg/kg、体重40kgを超える患者では450mgとする。

〈TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では4mg/kg、体重40kgを超える患者では300mgとする。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

通常、カナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300mgとする。

2. 母集団薬物動態-薬力学モデルの検討(外国人データを含む)¹⁹⁾

①クリオピリン関連周期性症候群患者を対象としたD2308試験、A2102試験、D2304試験及びD2306試験における反復投与時の薬物動態及び薬力学データを用いて母集団薬物動態-薬力学モデルの検討を行い、評価した。本モデルの検討により体重30kgのCAPS患者にカナキマブ2mg/kg及び体重70kgのCAPS患者にカナキマブ150mgをそれぞれ8週間隔で反復投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{tau} (投与間隔における血清中薬物濃度曲線下面積)は、体重30kgのCAPS患者で $15.1\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $399\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$ 、体重70kgのCAPS患者で $20.2\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $507\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$ であると推定された。投与量並びに患者の体重にかかわらず、蓄積係数は約1.2と推定された。

また、母集団薬物動態-薬力学解析の結果、カナキマブのクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。年齢及び性別に関しては意義のある影響は認められなかった。

②TRAPS、HIDS、crFMF、及びCAPS患者における血清中カナキマブ濃度を用いて行った母集団PK解析結果を以下に示す。

- ・血清中カナキマブのクリアランス(以下、クリアランス)及び分布容積は体重の影響により変動した。体重55kgでの標準値を算出すると、クリアランスは0.14L/日、定常状態における分布容積は4.96Lであった。半減期($T_{1/2}$)は25.7日であった。
- ・カナキマブの反復皮下投与時、クリアランスの経時的な増加は認められなかった。
- ・体重で補正したクリアランスは、TRAPS、HIDS、crFMF、及びCAPSの疾患によらず類似していた。
- ・体重で補正したクリアランス及び分布容積は、年齢(2歳以上)、性別、ベースラインのアルブミン濃度、人種(日本人vs. 非日本人)、及び製剤(バイアル入り液剤vs. 凍結乾燥製剤)の影響を受けなかった。

③日本人及び外国人の全身型若年性特発性関節炎患者から得られた血清中カナキマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキマブのクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。G1301試験の日本人全身型若年性特発性関節炎患者(平均体重33kg)のCL及び V_{ss} の母集団平均値は0.079L/日及び2.95Lであった。日本人と外国人でカナキマブの薬物動態は同様であった。

3. 分布¹⁷⁾

日本人健康成人男子にカナキマブを静脈内投与したときの定常状態における分布容積(V_{ss})は5.44~5.77Lであり、血液容積よりわずかに大きく末梢組織への移行は少ないと考えられる。

4. 代謝(外国人データ)²⁰⁾

IgGはエンドサイトーシスを伴う細胞内の異化作用により体内から消失すると報告されており本剤の代謝にCYPなどの代謝酵素は関与しないと考えられる。

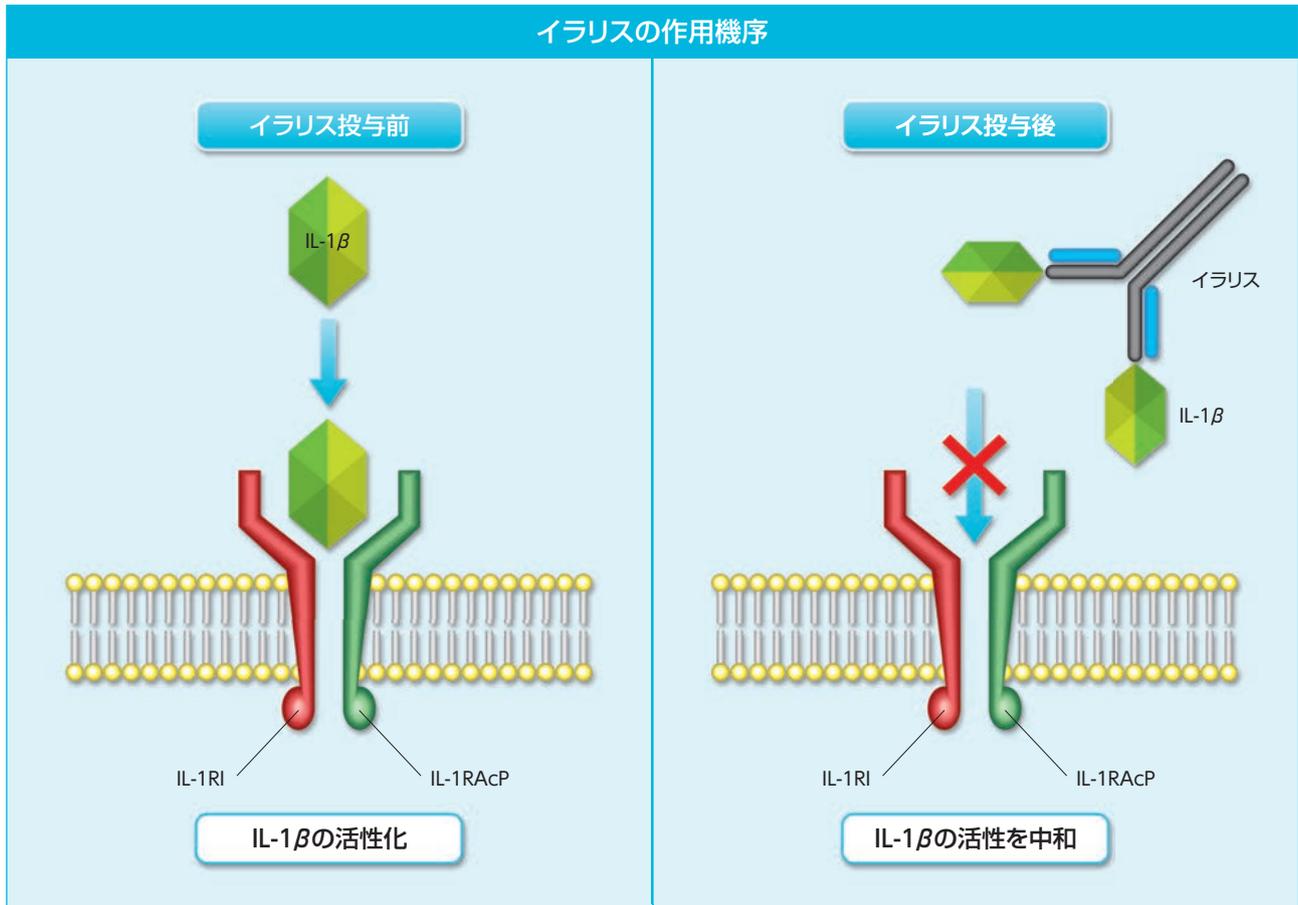
5. 排泄(外国人データ)²¹⁾

IgGは腎糸球体でほとんどろ過されず、尿中にほとんど排泄されない。また、IgGの消失に胆汁排泄は関与しておらず、消失の大半はエンドサイトーシスを伴う細胞内の異化作用を通じて行われると考えられる。

VI 薬効薬理

1. イラリスの作用機序

イラリスはIL-1 β に結合してIL-1 β の受容体への結合を阻害し、その活性を中和することにより、IL-1 β の持続的な過剰産生による慢性的な炎症反応や炎症による進行性の組織障害を抑制します²²⁻²³⁾。



IL-1RI : I 型インターロイキン-1受容体
IL-1RAcP : インターロイキン-1受容体関連タンパク

文献22-23)から作図

2. 非臨床試験

(1) IL-1 β 阻害作用 (*in vitro*)

カナキマブは、ヒトIL-1 β に結合(解離定数：約40pM)し、ヒトIL-1 β とヒトIL-1受容体との結合を阻害した。

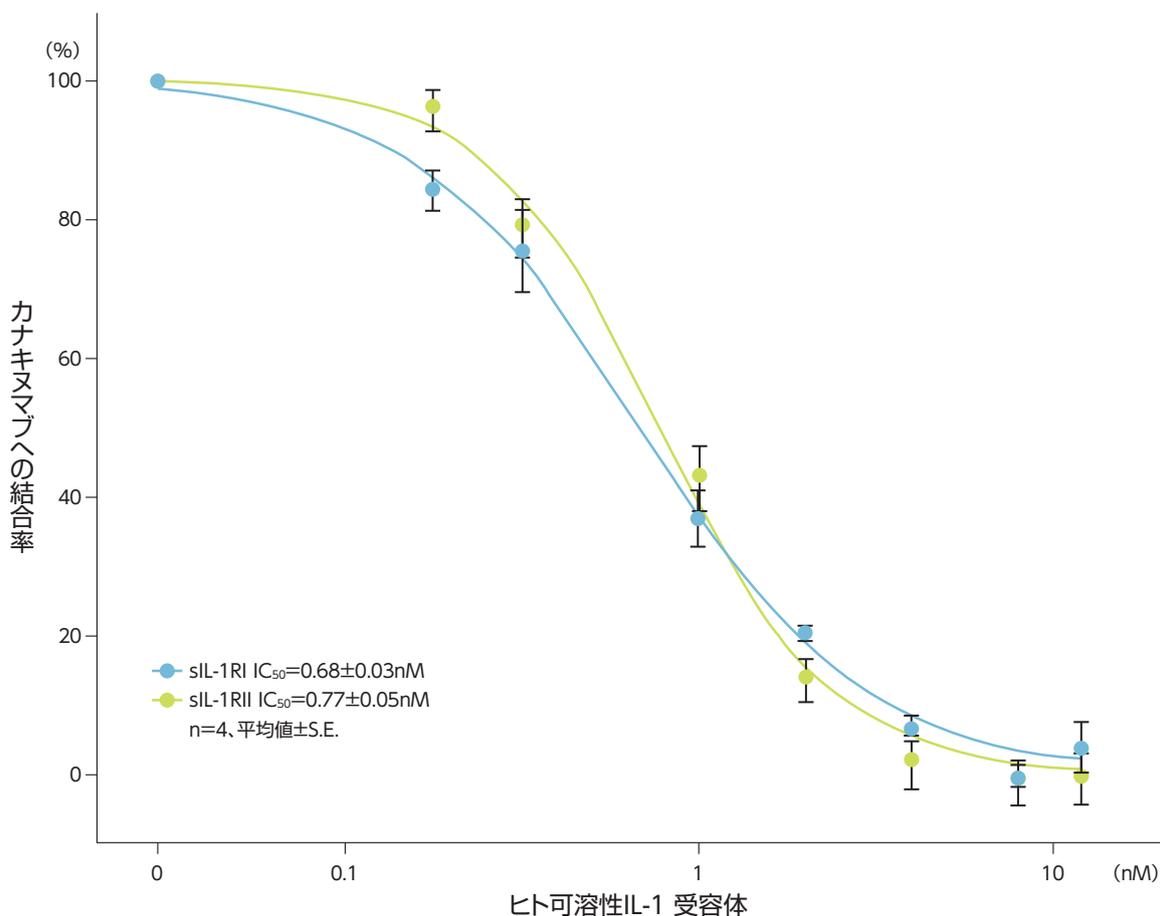
1) ヒトIL-1 β に対する結合親和性²⁴⁾

カナキマブのヒトIL-1 β への結合を、BiaCore™装置を用いた表面プラズモン共鳴法で測定した。解離定数は K_d =解離速度定数(dissociation rate constant : K_{off})/結合速度定数(association rate constant : K_{on})で算出したところ、カナキマブはヒトIL-1 β に対して K_d 値約40pMの結合親和性を示した。

2) ヒトIL-1 β の受容体との結合に対する阻害作用²⁵⁾

IL-1 β の受容体にはIL-1RIに加えて、デコイ受容体であるII型インターロイキン-1受容体(IL-1RII)も存在している。カナキマブは、IL-1 β とIL-1RIで形成された複合体に結合せず、結合様式は競合的であることが示唆された。なお、同様にデコイ受容体であるIL-1RIIとの間でも競合的阻害作用がみられた。

ヒトIL-1 β とカナキマブとの結合におけるI型IL-1受容体又はII型IL-1受容体との競合作用



【実験方法】センサーチップ上に固定したカナキマブに対するヒトIL-1 β (1nM)の結合に対する組換えヒト可溶性IL-1RI(sIL-1RI)又は組換えヒト可溶性IL-1RII(sIL-1RII)の阻害作用を表面プラズモン共鳴法で測定した。

(2) 薬理活性 (*in vitro*)

カナキヌマブは、ヒトIL-1 β によるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生及びヒト黒色腫細胞におけるIL-8のプロモーター活性を抑制した。

1) ヒトIL-1 β によるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生に対する抑制作用²⁶⁾

IL-1 β は炎症性サイトカインであるIL-6産生を誘導することから、カナキヌマブのIL-6産生抑制作用を検討した。初代ヒト皮膚線維芽細胞を組換えヒトIL-1 β (100pg/mL) 又はヒトIL-1 β (50pg/mL) 含有の培養上清で刺激したところ、カナキヌマブはヒトIL-1 β によるIL-6産生を抑制した。

ヒト皮膚線維芽細胞におけるIL-1 β 誘発IL-6産生に対するカナキヌマブの阻害作用

ヒト IL-1 β の供給源	カナキヌマブ・バッチ1 IC ₅₀ [pM]	カナキヌマブ・バッチ2 IC ₅₀ [pM]
LPSなどで刺激したヒト末梢血単核球細胞の培養上清	54.0±6.1 (n=6)	44.6±3.6 (n=6)
組換えヒトIL-1 β	42.0±3.4 (n=4)	63.0±2.8 (n=6)

平均値±S.E.

【実験方法】ヒト皮膚線維芽細胞は、組換えヒトIL-1 β (100pg/mL) 又はヒトIL-1 β (50pg/mL) 含有の培養上清で刺激した。カナキヌマブはハイブリドーマ由来。

2) ヒトIL-1 β によるヒト黒色腫細胞におけるIL-8のプロモーター活性に対する抑制作用²⁷⁾

IL-1 β は炎症性サイトカインであるIL-8などの遺伝子発現を誘導することから、カナキヌマブのIL-1 β に対する抑制作用をIL-8のプロモーター活性を指標に検討した。カナキヌマブは組換えヒト及びマーモセットのIL-1 β により誘導される蛍光強度を抑制し、ヒト黒色腫細胞におけるIL-8のプロモーター活性を抑制した。

ヒトG361リポーター細胞におけるIL-1 β 刺激IL-8転写に対するカナキヌマブ又はIL-1Raの阻害作用

	カナキヌマブ IC ₅₀ [pM]	IL-1Ra IC ₅₀ [pM]
組換えヒトIL-1 β	35±13	165±35
組換えマーモセットIL-1 β	95±14	276±35

n=3、平均値±S.E.

【実験方法】IL-8のプロモーターの下流に蛍光酵素であるルシフェラーゼをコードした遺伝子を導入したヒト黒色腫G361リポーター細胞を用い、カナキヌマブ又は組換えIL-1Ra (内因性のIL-1受容体アンタゴニスト) の存在下において組換えヒト又はマーモセットIL-1 β (300pg/mL) で刺激した。

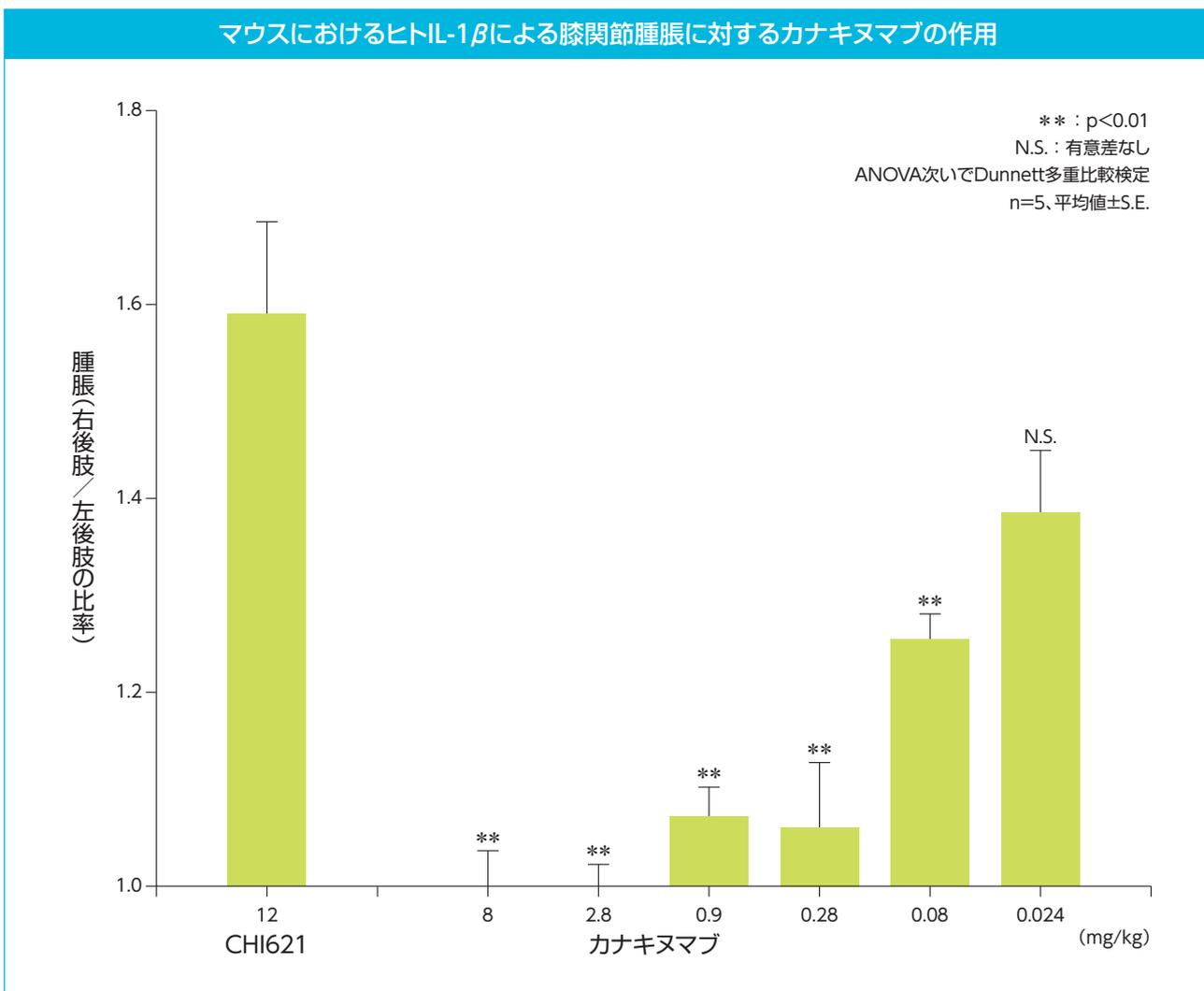
(3) 薬理活性(マウス、ラット)

カナキヌマブは、ヒトIL-1 β 誘発マウス関節炎の腫脹を単回腹腔内投与で抑制した。また、ヒトIL-1 β により誘発されるラットの発熱を単回静脈内投与で抑制した。

1) ヒトIL-1 β によるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用(マウス)²⁸⁾

ヒトIL-1 β を発現・分泌するマウス3T3NIH細胞をマウス膝関節に注射すると、注射した関節で炎症及び腫脹が進行し、投与約2週後には関節構造が完全に破壊された。

カナキヌマブは単回投与でこのマウスモデルにおける関節腫脹を用量依存的に抑制し、ED₅₀は0.056mg/kg(腹腔内投与)であった。



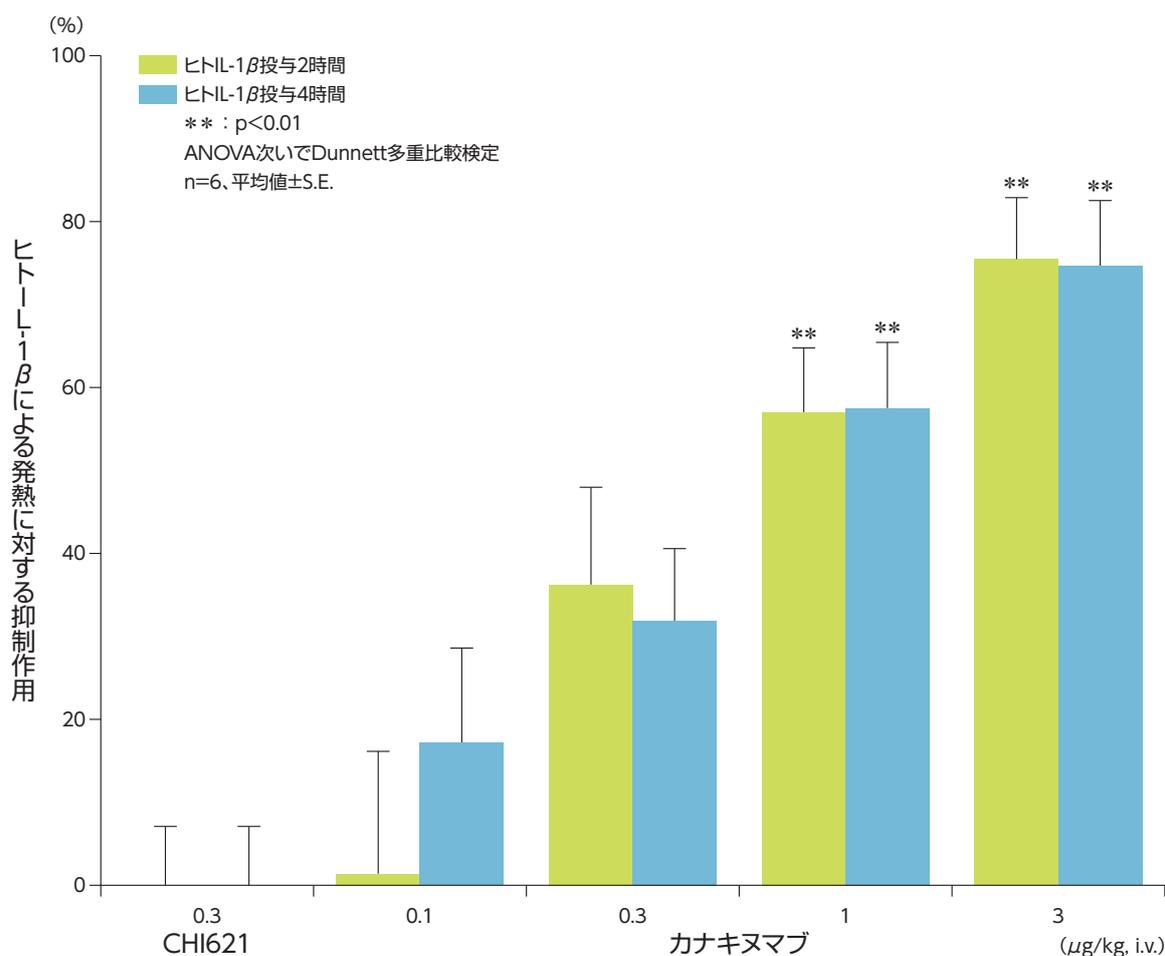
【実験方法】カナキヌマブの各用量又はアイソタイプ対照(CHI621、抗ヒトCD25、12mg/kg)をマウスに腹腔内投与した後、10,000個の3T3-ヒトIL-1 β 発現細胞を右後肢の膝関節に注射した。細胞注射3日後に腫脹を^{99m}Tc取り込みを指標に測定し、右の処置関節と左の無処置関節の比で表示した。

2) ヒトIL-1 β によるラット発熱に対する抑制作用(ラット)²⁹⁾

IL-1 β は、ラットにおいて発熱反応を誘発する。本実験ではヒトIL-1 β をラットに静脈内投与することで誘発される発熱反応に対するカナキヌマブの作用を検討した。

カナキヌマブはIL-1 β 誘発の発熱を用量依存的に抑制し、対照との間に有意差が認められた。2時間後におけるED₅₀は0.77 μ g/kg(静脈内投与)(95%下限信頼限界=0.47、95%上限信頼限界=1.49)4時間後におけるED₅₀は0.71 μ g/kg(静脈内投与)(95%下限信頼限界<0.42、95%上限信頼限界=1.36)であった。

ラットにおけるヒトIL-1 β 誘発性発熱に対するカナキヌマブの作用



【実験方法】発熱反応は、組換えヒトIL-1 β (hu IL-1 β 、0.5 μ g/kg、静脈内投与)で誘発した。カナキヌマブ又はアイソタイプ対照としてCHI621を投与した。カナキヌマブを静脈内投与した30分後に組換えヒトIL-1 β を静脈内投与し、投与2時間及び4時間後に直腸温を測定した。

Ⅶ 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験(マーモセット)³⁰⁾

マーモセットを用いた13週間及び26週間反復投与毒性試験において、血圧、心電図、心拍数及び一般状態への影響を評価した結果、カナキヌマブ投与に関連した変化はみられなかった。

2. 毒性試験³¹⁾

(1) 単回投与毒性試験(マーモセット)

単回投与毒性試験は実施していない。

試験1日及び43日目にカナキヌマブを150mg/kgまでの用量で1日1回、計2回、雌マーモセットに皮下投与した結果、投与に関連した変化はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験(マーモセット)

マーモセットにカナキヌマブを皮下投与又は静脈内投与した結果、投与に関連した死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査において、投与に関連した変化はみられなかった。

動物種	投与経路	投与期間	投与量(mg/kg)	無毒性量(mg/kg)
マーモセット	皮下	試験1日及び43日	5, 50, 150	150
	皮下	13週間 週2回	15, 50, 150	150
	静脈内	28日間 週2回	10, 30, 100	100
	静脈内	26週間 週2回	10, 30, 100	100

(3) 生殖発生毒性試験(マーモセット、マウス)

カナキヌマブを用いたマーモセットの胚・胎児発生に関する毒性試験において、変化はみられなかった。受胎能に関する追加試験(雄マーモセットの13週間及び26週間反復投与毒性試験で実施し、テストステロン測定を含む)で、カナキヌマブ投与による影響はみられなかった。

01BSUR*を用いたマウスの生殖発生毒性試験(胚・胎児の発生、受胎能及び着床までの初期胚発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験)を実施した結果、生殖発生毒性を示唆する変化は認められなかった。

試験名	動物種	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	マウス	皮下、週1回	雄：交配4週間前～剖検まで 雌：交配2週間前～妊娠3日又は4日まで	01BSUR* 15, 50, 150
胚・胎児発生に関する試験	マーモセット	皮下、週2回	妊娠25日～109日	カナキヌマブ 15, 50, 150
胚・胎児発生に関する試験	マウス	皮下	妊娠6日、11日及び17日	01BSUR* 15, 50, 150
出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験	マウス	皮下	妊娠6日及び13日、分娩後2日、9日及び16日	01BSUR* 15, 50, 150

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性試験(マーモセット)

雌のマーモセットにカナキヌマブ10mg/kgを右膝関節に単回投与し、局所刺激性を検討した結果、局所刺激性は認められなかった。

2) 交差反応性試験(*in vitro*)

マーモセット及びヒトの正常組織を用いてカナキヌマブの交差反応性について検討した結果、ヒトの正常組織への非特異的な交差反応性を示さなかった。

3) 免疫毒性試験(マウス、マーモセット)

マウスを用いて01BSUR10、50及び150mg/kgを28日間皮下投与した結果、一般状態観察、体重、摂餌量、免疫表現型検査、細胞依存性抗体産生、剖検、器官重量及び病理組織学的検査に影響はみられなかった。また、カナキヌマブをマーモセットに26週間反復静脈内投与しても免疫表現型に影響はみられなかった。

※マーモセットを用いた生殖発生毒性試験は、マウスと比較してマーモセットの背景データが少なく、観察も困難であることから、マウスを用いた試験の実施を検討した。カナキヌマブはマウスIL-1 β と交差反応しないため、マウスIL-1 β に対して親和性を有する(解離定数：302pM)マウス抗マウスIL-1 β 相同抗体(01BSUR)を作成して実験を行った。

Ⅷ 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カナキヌマブ(遺伝子組換え)

Canakinumab (Genetical Recombination)

分子量：約148,000

本質：ヒトIL-1 β に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、マウスハイブリドーマ細胞Sp2/O-Ag14により産生される448個のアミノ酸残基からなる重鎖(C₂₁₉₆H₃₃₈₇N₅₈₇O₆₆₉S₁₆；分子量：49,227.96)2分子及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖(C₁₀₃₀H₁₅₉₆N₂₇₄O₃₃₆S₅；分子量：23,353.65)2分子で構成される糖蛋白質

Ⅸ 製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性³²⁾

試験	保存条件又は光照射量	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃	2mL容量 無色ガラスバイアル	24ヵ月	安定
加速試験	25℃/60%RH		6ヵ月	規格外
苛酷試験	30℃/75%RH		6ヵ月	規格外
	40℃/75%RH		6ヵ月	規格外
光安定性試験	120万lux・h ≥200W・h/m ²	2mL容量 無色ガラスバイアル		規格外
		2mL容量 無色ガラスバイアル +紙箱		安定

光安定性試験は、総光照射量を条件として実施した。

X 取扱い上の注意

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：2～8°Cに保存

有効期間：36ヵ月

XI 包装



イラリス®皮下注射液 150mg 1バイアル

※イラリス皮下注用(凍結乾燥製剤)は2020年4月に国内にて承認整理している。

XII 関連情報

承認番号：23000AMX00191000

承認年月：2018年2月

効能・効果追加承認年月：2018年7月

既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎

国際誕生年月：2009年6月

薬価基準収載年月：2018年5月

販売開始年月：2018年7月

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

再審査期間満了年月：以下のクリオピリン関連周期性症候群

- ・ 家族性寒冷自己炎症症候群
- ・ マックル・ウェルズ症候群
- ・ 新生児期発症多臓器系炎症性疾患
10年(2011年9月～2021年9月)

既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF受容体関連周期性症候群、高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)

10年(2016年12月～2026年12月)

既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎

10年(2018年7月～2028年7月)

Ⅻ 主要文献

- 1) 社内資料：日本人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験(D2308) (承認時評価資料) [ILAU00013]
- 2) Imagawa, T. et al.: Clin. Exp. Rheumatol. 31(2), 302, 2013 [ILAM00316]
- 3) Yokota, S. et al.: Clin. Exp. Rheumatol. 35, Suppl. 108(6), 19, 2017
- 4) 社内資料：外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第I/IIa相試験(A2102) (承認時評価資料) [ILAU00002]
- 5) Kuemmerle-Deschner J.B. et al.: Arthritis Res. Ther. 13(1), R34, 2011 [ILAF00005]
- 6) Lachmann, H.J. et al.: J. Exp. Med. 206(5), 1029, 2009 [ILAF00006]
- 7) 社内資料：外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした長期投与試験(D2306) (承認時評価資料) [ILAU00011]
- 8) Kuemmerle-Deschner J.B. et al.: Ann. Rheum. Dis. 70(12), 2095, 2011 [ILAF00001]
- 9) 社内資料：外国人マックル・ウエルズ症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験(D2304) (承認時評価資料) [ILAU00012]
- 10) Lachmann, H.J. et al.: N. Engl. J. Med. 360(23), 2416, 2009
- 11) 社内資料：TRAPS/HIDS/crFMFにおける国際共同第Ⅲ相試験(N2301) (承認時評価資料) [ILAU00000]
- 12) De Benedetti, F. et al.: N. Engl. J. Med. 378(20), 1908, 2018
- 13) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(G1301) (承認時評価資料)
- 14) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(G2305) (承認時評価資料)
- 15) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(G2301) (承認時評価資料)
- 16) Ruperto, N. et al.: N. Engl. J. Med. 367(25), 2396, 2012
- 17) 社内資料：日本人健康成人男子を対象とした単回投与試験(A1101) [ILAU00001]
- 18) Chioato, A. et al.: Clin. Drug Investig. 33(11), 801, 2013
- 19) 社内資料：母集団薬物動態(反復投与)
- 20) 社内資料：薬物動態(代謝)
- 21) 社内資料：薬物動態(排泄)
- 22) Alten, R. et al.: Arthritis Res. Ther. 10(3), R67, 2008 [ILAF00002]
- 23) Church, L. D. et al.: Curr. Opin. Mol. Ther. 11(1), 81, 2009 [ILAM00005]
- 24) 社内資料：ヒトIL-1 β に対する結合親和性 [ILAU00003]
- 25) 社内資料：ヒトIL-1 β の受容体との結合に対する阻害作用 [ILAU00004]
- 26) 社内資料：ヒトIL-1 β によるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生に対する抑制作用 [ILAU00005]
- 27) 社内資料：ヒトIL-1 β によるヒト黒色腫細胞のIL-8プロモーター活性に対する抑制作用 [ILAU00006]
- 28) 社内資料：ヒトIL-1 β によるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用 [ILAU00007]
- 29) 社内資料：ヒトIL-1 β によるラット発熱に対する抑制作用 [ILAU00009]
- 30) 社内資料：安全性薬理試験
- 31) 社内資料：毒性試験
- 32) 社内資料：製剤の各種条件下における安定性

XIV 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ディレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)
www.novartis.co.jp

販売情報提供活動に関するご意見

0120-907-026
受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

参考：投与方法

本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。
本剤の投与は、皮下注射のみとしてください。

(1) 準備するもの(1バイアルあたり*) ※投与量により複数のバイアル・注射筒・注射針が必要です。



イラリス®皮下注射液150mg
(バイアル)

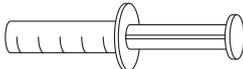
◆施設でご用意いただくもの



21ゲージの注射針1本
(溶液吸引用)



27ゲージの注射針1本
(溶液投与用)



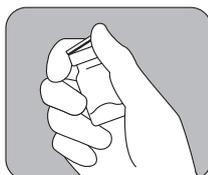
1mLの注射筒1本
(溶液吸引・投与用)

注意1) 投与液量一覧表を参考に、必要な数のバイアル、注射筒及び注射針(21ゲージ、27ゲージ)を準備してください。

注意2) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻してください。また、バイアルを振ったり、上下を逆にししないでください。

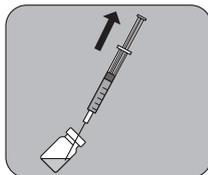
(2) 溶液の注射筒への充填方法

- 1 バイアルのキャップのみを外して、ゴム栓部分をアルコール綿等で消毒してください。



注意: 溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないでください。

- 2 投与量に応じて必要な液量を、21ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて注意深く採取します。

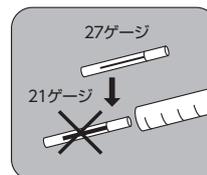


注意: このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いてください。最大1.0mLを採取できるよう、バイアルは図のように傾けてください。

注意: 本剤1.0mLがカナキヌマブの投与量150mgに相当します。

(3) 投与方法

- 1 溶液を吸引後、27ゲージの注射針に交換し、注射筒内の空気を除いてください。



- 2 皮下注射可能な部位に投与してください(上腕外側、大腿部前面、腹部など)。

注意: ● 瘢痕組織への投与を避けてください。
● 注射部位1カ所につき1.0mL(カナキヌマブとして150mg)以下の投与量としてください。2回以上の注射を必要とする患者には、同一部位に投与しないようにしてください。
● 1バイアルは1回のみ使用とし、使用後の残液は使用しないでください。

参考：イラリス[®]皮下注射液150mg 投与液量一覧表

クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)、 TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱

体重40kg以下の患者に対する投与液量=用量レベル×患者の体重÷投与濃度

用量レベル=

1回 2mg/kg(体重40kg以下の患者)
1回 150mg(体重40kgを超える患者)

体重	カナキマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	16mg	0.11mL	150 mg/mL
10kg	20mg	0.13mL	
12kg	24mg	0.16mL	
14kg	28mg	0.19mL	
16kg	32mg	0.21mL	
18kg	36mg	0.24mL	
20kg	40mg	0.27mL	
22kg	44mg	0.29mL	
24kg	48mg	0.32mL	
26kg	52mg	0.35mL	
28kg	56mg	0.37mL	
30kg	60mg	0.40mL	
32kg	64mg	0.43mL	
34kg	68mg	0.45mL	
36kg	72mg	0.48mL	
38kg	76mg	0.51mL	
40kg	80mg	0.53mL	
>40kg	150mg	1.0mL	

用量レベル=

1回 6mg/kg(体重40kg以下の患者)
1回 450mg(体重40kgを超える患者)

体重	カナキマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	48mg	0.32mL	150 mg/mL
10kg	60mg	0.40mL	
12kg	72mg	0.48mL	
14kg	84mg	0.56mL	
16kg	96mg	0.64mL	
18kg	108mg	0.72mL	
20kg	120mg	0.80mL	
22kg	132mg	0.88mL	
24kg	144mg	0.96mL	
26kg	156mg	1.04mL	
28kg	168mg	1.12mL	
30kg	180mg	1.20mL	
32kg	192mg	1.28mL	
34kg	204mg	1.36mL	
36kg	216mg	1.44mL	
38kg	228mg	1.52mL	
40kg	240mg	1.60mL	
>40kg	450mg	3.0mL	

用量レベル=

1回 4mg/kg(体重40kg以下の患者)
1回 300mg(体重40kgを超える患者)

体重	カナキマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	32mg	0.21mL	150 mg/mL
10kg	40mg	0.27mL	
12kg	48mg	0.32mL	
14kg	56mg	0.37mL	
16kg	64mg	0.43mL	
18kg	72mg	0.48mL	
20kg	80mg	0.53mL	
22kg	88mg	0.59mL	
24kg	96mg	0.64mL	
26kg	104mg	0.69mL	
28kg	112mg	0.75mL	
30kg	120mg	0.80mL	
32kg	128mg	0.85mL	
34kg	136mg	0.91mL	
36kg	144mg	0.96mL	
38kg	152mg	1.01mL	
40kg	160mg	1.07mL	
>40kg	300mg	2.0mL	

用量レベル=

1回 8mg/kg(体重40kg以下の患者)
1回 600mg(体重40kgを超える患者)

体重	カナキマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	64mg	0.43mL	150 mg/mL
10kg	80mg	0.53mL	
12kg	96mg	0.64mL	
14kg	112mg	0.75mL	
16kg	128mg	0.85mL	
18kg	144mg	0.96mL	
20kg	160mg	1.07mL	
22kg	176mg	1.17mL	
24kg	192mg	1.28mL	
26kg	208mg	1.39mL	
28kg	224mg	1.49mL	
30kg	240mg	1.60mL	
32kg	256mg	1.71mL	
34kg	272mg	1.81mL	
36kg	288mg	1.92mL	
38kg	304mg	2.03mL	
40kg	320mg	2.13mL	
>40kg	600mg	4.0mL	

全身型若年性特発性関節炎

投与液量=用量レベル×患者の体重÷投与濃度

用量レベル=

1回 4mg/kg
最高用量 1回 300mg

体重	カナキマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	32mg	0.21mL	150 mg/mL
10kg	40mg	0.27mL	
12kg	48mg	0.32mL	
14kg	56mg	0.37mL	
16kg	64mg	0.43mL	
18kg	72mg	0.48mL	
20kg	80mg	0.53mL	
22kg	88mg	0.59mL	
24kg	96mg	0.64mL	
26kg	104mg	0.69mL	
28kg	112mg	0.75mL	
30kg	120mg	0.80mL	
32kg	128mg	0.85mL	
34kg	136mg	0.91mL	
36kg	144mg	0.96mL	
38kg	152mg	1.01mL	
40kg	160mg	1.07mL	
42kg	168mg	1.12mL	
44kg	176mg	1.17mL	
46kg	184mg	1.23mL	
48kg	192mg	1.28mL	
50kg	200mg	1.33mL	
52kg	208mg	1.39mL	
54kg	216mg	1.44mL	
56kg	224mg	1.49mL	
58kg	232mg	1.55mL	
60kg	240mg	1.60mL	
62kg	248mg	1.65mL	
64kg	256mg	1.71mL	
66kg	264mg	1.76mL	
68kg	272mg	1.81mL	
70kg	280mg	1.87mL	
72kg	288mg	1.92mL	
74kg	296mg	1.97mL	
≥75kg	300mg	2.00mL	

※本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。1回投与量が150mgを超える場合は、2バイアル以上が必要となる。

※本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。1回投与量が150mgを超える場合は、2バイアル以上が必要となる。



製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト
TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)